

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MEE 1934

THESE

683 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,
Chef de Laboratoire à l'hôpital Broca.

Né à Paris le 12 mars 1907

Les Épreuves de Compatibilité Sanguine en vue de la Transfusion du Sang

Travail du Laboratoire de la Transfusion Sanguine
(Service du Docteur Tzanck)

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Les Épreuves de Compatibilité Sanguine
en vue de la Transfusion du Sang**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,
Chef de Laboratoire à l'hôpital Broca.

Né à Paris le 12 mars 1907

Les Épreuves de Compatibilité Sanguine en vue de la Transfusion du Sang

*Travail du Laboratoire de la Transfusion Sanguine
(Service du Docteur TZANCK)*

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BESANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LERÉBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiâtr.
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Et... Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART
 d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ Henri.. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expériment.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI... Neurologie et Psychiâtr.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
 SÉZARY Dermatologie et syphi-
 ligraphie.
 TROISIER Pathologie expériment.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur) .. Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
AUBERTIN		LE LORIER ...	
BRULÉ		LÉVY-SOLAL ..	
CHIRAY		METZGER	
DUVOIR			
HARVIER			
LIAN			

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
CADENAT	
HEITZ-BOYER ..	
MOCQUOT	
MOURE	
SCHWARTZ ...	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agr.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE MATERNELLE

In Memoriam

A MA GRAND'MERE

A MON PERE ET A MA MERE

A MES FRERES ET A MA SOEUR

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR M. LOEPER

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Commandeur de la Légion d'Honneur

*En remerciement du grand hon-
neur qu'il nous a fait en accep-
tant de présider cette thèse, et
de l'appui et de la sympathie
qu'il nous a toujours témoigné
depuis le début de nos études
médicales.*

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur ARNAULT TZANCK

Médecin de l'Hôpital Broca
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Nous sommes heureux de lui
témoigner ici toute notre admi-
ration pour l'effort constant
qu'il poursuit dans le domaine
de la recherche pure et toute
notre reconnaissance pour les
conseils et les encouragements
de toute nature qu'il nous a
prodigués.*

A Monsieur le PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'Honneur

*qui fut notre premier maître et
dont l'affection bienveillante a
été pour nous, pendant toutes
nos études, un constant encourage-
ment.*

AU PROFESSEUR P. LECÈNE

In Memoriam.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGES

M. le PROFESSEUR HARTMANN
M. le PROFESSEUR BEZANÇON
M. le PROFESSEUR LEMIERRE
M. le DOCTEUR LEHELLE

EXTERNAT

M. le DOCTEUR WIART
M. le DOCTEUR LEHELLE
M. le DOCTEUR RIVET
M. le PROFESSEUR LECÈNE
M. le DOCTEUR BRULÉ
M. le DOCTEUR M.-P. WEIL.
M. le DOCTEUR TZANCK.

Au DOCTEUR GAUDART D'ALLAINES

Professeur agrégé,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Au DOCTEUR DE GAUDART D'ALLAINES

Chirurgiens des Hôpitaux de Paris.

Au DOCTEUR GÉRARD-MARCHANT

Aux DOCTEURS METIVET et LEIBOVICI

Chirurgiens des Hôpitaux de Paris.

Au DOCTEUR CELICE

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Aux DOCTEURS FATOU,
OGLIASTRI DE GENTILE, SIDI

A mon camarade R. MOLINE

*En témoignage affectueux de notre
constante collaboration.*

SOMMAIRE

Chapitre I. — INTRODUCTION.

Chapitre II. — HISTORIQUE.

Chapitre III. — L'ISO-AGGLUTINATION :

Généralités, Caractéristiques, Conséquences.

Nomenclature des Groupes sanguins.

Technique des réactions.

Procédé de BETH-VINCENT.

Autres procédés.

Critique des différentes méthodes.

Sensibilité des différents procédés.

Statistiques de Groupes sanguins.

Chapitre IV. — PSEUDO-AGGLUTINATION :

Sédimentation globulaire.

Pan-agglutination.

Comment l'éviter.

Caractères distinctifs de la pseudo-agglutination et de l'iso-agglutination.

Chapitre V. — VARIATIONS DE L'AGGLUTINATION :

Variation des sérums :

Variations individuelles.

Influences de certaines circonstances physiologiques et pathologiques.

Variations spontanées.

Vieillessement du sérum.

Variations provoquées.

Variations des hématies :

Variations individuelles.

Vieillessement.

Conséquences de ces variations.

Complexe d'agglutination.

Chapitre VI. — CHANGEMENTS DE GROUPES. GROUPES INCOMPLETS :

Changements de groupe :

Absence de faits probants.

Enumération et interprétation des causes
d'erreur qui ont fait croire à des chan-
gements de groupe.

Groupes incomplets :

Assimilation facile avec les faits précé-
dents.

Chapitre VII. — SOUS-GROUPES :

Procédés d'expérimentation.

Conceptions théoriques.

Conséquences pratiques.

Chapitre VIII. — EPREUVES DE COMPATIBILITÉ SANGUINE :

Epreuve indirecte.

Epreuves directes :

Epreuve de NURNBERGER.

Epreuve de JEANBREAU.

Epreuve dite Biologique.

Valeur relative de ces épreuves.

Chapitre IX. — PRÉPARATION DES SÉRUMS-ÉTALONS :

Choix des sérums-étalons.

Conservation.

Vérifications périodiques de leur activité.

Chapitre X. — CONCLUSIONS.

Chapitre XI. — BIBLIOGRAPHIE.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Ce travail n'a pas été choisi de propos délibéré, ni entrepris en vue de contrôler des considérations théoriques, ou de vérifier des hypothèses.

Nous avons été amenés à étudier ces questions, sous la direction de notre Maître TZANK et sous son impulsion, dans un dessein très limité et très pratique : il s'agissait d'assurer le maximum de sécurité au cours de transfusions pratiquées à l'aide de donneurs parfois choisis très longtemps à l'avance.

Depuis plus de deux ans maintenant nous sommes en effet chargés de préparer les sérums étalons employés dans les différents laboratoires de l'Œuvre de la Transfusion Sanguine d'Urgence.

Nous avons, pendant toute cette période, eu l'occasion d'examiner un nombre très considérable de sangs et, en particulier, tous ceux pour lesquels le groupe présentait quelque ambiguïté, ou quelque difficulté d'interprétation. Le nombre des donneurs employés par la Transfusion Sanguine d'Urgence, les nombreux examens de contrôle auxquels ils sont soumis, ont fait que nous avons eu ainsi entre les mains un matériel d'observation absolument exceptionnel.

D'autre part, pendant le temps même où nous pratiquions ces contrôles et où nous amorcions des recherches personnelles, des critiques ont été formulées par certains auteurs au sujet de la sécurité donnée au cours de la transfusion par les épreuves indirectes, et de plus, des travaux importants ont été publiés qui étudiaient les accidents consécutifs à la transfusion. Il nous a semblé, en lisant attentivement ceux-ci, que la part faite aux accidents dus aux mauvaises techniques de détermination du groupe et à l'utilisation de sérums défectueux, n'était pas en rapport avec ce que nous-même avons observé.

Ces faits donnaient à nos recherches une actualité nouvelle.

*
* *

La détermination du groupe sanguin étant l'élément essentiel de la détermination indirecte de la compatibilité sanguine, son étude occupera une place prépondérante dans ce travail.

Alors que la technique de BETH-VINCENT est connue depuis longtemps et employée par un grand nombre d'auteurs, les résultats obtenus par certains d'entre eux paraissaient avoir donné lieu à des erreurs.

Cependant, nous avons été amenés à utiliser cette technique en raison du grand nombre de déterminations que nous avons à pratiquer. Nous avons dû la préférer à des techniques réputées plus précises, mais

dont la complexité de réalisation en faisait des méthodes de laboratoire, et non des méthodes cliniques.

Nous nous sommes attachés à perfectionner cette technique en lui gardant son caractère de simplicité.

Enfin, nous avons constamment conservé devant nos yeux le but que nous nous étions proposé primitivement : celui d'assurer au receveur le maximum de sécurité.

Les résultats que nous avons obtenus sont remarquables par leur constance et leur fidélité, et font que nous sommes amenés à considérer cette méthode comme une méthode de choix.

Sa simplicité fait que nous pouvons admettre qu'actuellement, n'importe quel praticien, après un court apprentissage, peut déterminer en toute sécurité, par cette méthode, le groupe d'un individu, sous la seule réserve qu'il dispose de sérums étalons indiscutables.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

L'histoire de la transfusion du sang est éparse dans de nombreux travaux, mais nul autre que M. le Professeur ROUSSY, Doyen de la Faculté, dans l'allocution qu'il a prononcée le 7 mars 1934 à l'Assemblée générale de l'OEuvre de la Transfusion Sanguine d'Urgence, n'a mieux marqué les deux étapes de cette histoire, l'une quasi légendaire, antérieure à HARVEY, l'autre véritablement historique, qui commence avec HARVEY et la découverte de la circulation du sang.

Les principales phases de l'histoire de la transfusion du sang sont en effet marquées par les faits suivants :

1628. — HARVEY publie son livre sur la circulation du sang. Le principe physiologique de la transfusion en découle. Dans les années qui suivent, de nombreuses tentatives sont faites.

17 avril 1668. — Le Parlement de Paris interdit de pratiquer la transfusion sans l'approbation d'un médecin de la Faculté de Paris.

10 janvier 1670. — Le Parlement de Paris interdit complètement la transfusion... sous peine de punition corporelle.

Au XVIII^e siècle la transfusion, condamnée, est abandonnée, au moins en France.

Dès le début du XIX^e siècle, de nouvelles tentatives sont faites, et dès lors les progrès techniques ne s'arrêteront plus.

1818. — BLUNDEL, chirurgien anglais, expérimente avec succès sur l'animal, et échoue sur l'homme.

1825. — PRÉVOST et DUMAS expérimentent sur des animaux d'espèces diverses. La transfusion de sang de mammifères à des oiseaux donne lieu à des accidents dont ces auteurs apprécient la gravité, mais ils ne soupçonnent ni l'hétéro-agglutination, ni l'hémolyse.

1835. — BISCHOFF expérimente le sang défibriné : c'est la première étude systématique d'un procédé destiné à lutter contre la coagulation.

1868-1876. — ORÉ publie ses études historiques, physiologiques et cliniques sur la transfusion du sang. Cet auteur est un des derniers qui aient étudié la transfusion de l'animal à l'homme. Il méconnaît encore l'hétéro-agglutination.

1880. — HAYEM analyse avec précision la structure du sang et étudie les hémorragies et leur réparation ; physio-pathologiste, il sut montrer la nécessité — et les possibilités — de la transfusion, mais pratiquement il fit peu de transfusions... d'ailleurs en montrant toute la valeur des injections de sérum artificiel, il diminua momentanément l'intérêt de la transfusion.

Le début du XIX^e siècle est marqué par les travaux de CRILE qui pratiqua couramment la transfusion par

sa méthode personnelle et difficile des anastomoses vasculaires.

De 1911 à 1913, les noms de CARREL et TUFFIER, de CURTIS, de DAVID, vont paraître et rester attachés aux différentes modalités des transfusions faites par l'intermédiaire de récipients paraffinés.

En 1914, HUSTIN publie à Bruxelles la première communication montrant le rôle anticoagulant du citrate de soude employé en vue de la transfusion.

WEILL, LEWISOHN, RUECK, AGOTE, FISCHER étudient le même procédé dans les années qui suivent.

HEDON, JEANDREAU et P.-E. WEIL le vulgarisent en France.

Après la grande guerre, apparaissent les seringues de JUBE et de TZANCK qui rendent aisée et sûre la transfusion de sang pur.



L'ensemble des faits que nous venons de résumer représente les points essentiels de l'évolution de la technique de la transfusion. Un seul a été volontairement réservé, c'est celui qui se rapporte aux *compatibilités sanguines* dont la connaissance était nécessaire pour assurer la sécurité des receveurs et rendre la transfusion toujours inoffensive.

L'étude de la compatibilité des sangs en vue de la transfusion, qui date seulement de trente ans, comporte déjà un nombre extraordinairement grand de travaux.

14^e siècle, CREITE et LANDOIS ont observé l'agglutination des saïgs d'espèces étrangères.

De 1899 à 1901, se placent des faits de la plus haute importance, observés à peu près simultanément par des auteurs différents. SHATTOCK, le premier, puis CAMUS et PAGNIEZ, observent l'iso-agglutination, c'est-à-dire l'agglutination des globules par le plasma, ou le sérum, d'individus de même espèce.

Le même fait avait été déjà observé par LANDSTEINER. Mais, au début, les auteurs français voient dans ce phénomène un fait pathologique. LANDSTEINER, en 1901, émis le premier l'hypothèse qu'il s'agissait d'un phénomène physiologique et eut le premier l'idée que, dans une même espèce, on pouvait distinguer des groupes différents de sang.

Il montre qu'il existe au moins trois groupes dans l'espèce humaine.

En 1907, JANSKY porte le nombre des groupes à quatre et ce fait est vérifié les années suivantes par OTTEMBERG et MOSS qui examinèrent de longues séries d'individus.

En 1910, MOSS publie son tableau, devenu classique, qui montre pour chaque groupe le schéma des agglutinations qui le caractérisent. Il donne une explication théorique des groupes sanguins. Il admet, comme l'avait déjà fait HEKTOEN (1907), l'existence de trois agglutinines et de trois agglutinogènes dans le sang.

VON DUNGERN et HIRSZFELD reprennent la conception des agglutinogènes et des agglutinines, qu'ils limitent

à deux : A, B et α , β et avec lesquelles ils schématisent les quatre groupes classiques.

Les travaux ultérieurs, tant expérimentaux que statistiques, démontrent l'exactitude de leurs conceptions.

Les travaux de BETH-VINCENT font connaître un procédé dérivé des recherches précédentes, qui permet de classer presque instantanément un sang quelconque dans un groupe défini.

En France, ces travaux sont repris et bientôt utilisés. TZANCK préconise l'emploi systématique du sérum O, pour éliminer les faux donneurs universel. Il faut attendre jusqu'à 1926 pour trouver le premier travail d'ensemble sur ces questions. C'est la thèse de LE RASLE, suivie en 1927 de celle d'HAMBURGER, qui, toutes deux, vulgarisent les notions acquises par les auteurs précédents, et soulignant l'*existence de quelques sangs* qu'ils arrivent difficilement à classer ils étudient le caractère de fixité de l'iso-agglutination.

LE RASLE publie quelques généalogies intéressantes qui illustrent la théorie déjà connue de la transmission héréditaire du groupe sanguin.

HAMBURGER étudie chez le nouveau-né l'apparition des caractères constitutants du groupe sanguin. Dans ses conclusions, il paraît douter de la stabilité du groupe sanguin, et cette opinion est partagée par de nombreux auteurs, alors qu'une infime minorité songe à contester soit la technique de détermination du groupe, soit même la valeur des réactifs employés.

Il faut arriver en 1925 pour voir paraître l'édition

italienne du livre de Leone LATTES, consacré à l'Individualité du sang, livre dont LATTES a donné en 1928 une édition française, modifiée et complétée.

Par ses travaux, LATTES démontre la fixité et l'hérédité du groupe sanguin, notions déjà étudiées par de nombreux auteurs, dont il donne à la fin de son livre une très ample bibliographie.

CHAPITRE III

L'ISO-AGGLUTINATION

Ce phénomène s'observe lorsque l'on met en présence le sérum de certains individus, et les hématies d'autres individus de même espèce. On constate, dans certains cas, au bout d'un temps variable, que les hématies se réunissent en amas irrégulier, de grosseur inégale, tandis que le sérum utilisé pour la réaction se clarifie.

Cette réaction, très voisine de l'hétéro-agglutination, ou agglutination des hématies d'une espèce par le sérum d'animaux d'espèces différentes, observée par LANDOIS (1874), fut, comme nous l'avons signalé précédemment, d'abord considérée comme un phénomène pathologique.

Puis les recherches se multiplièrent, et l'hypothèse bientôt confirmée, fut formée que ce phénomène était normal dans l'espèce humaine, et n'était que le premier stade d'une réaction plus complète : l'hémolyse, le stade d'hémolyse ne s'observant d'ailleurs que rarement et dans certaines circonstances que nous n'avons pas à détailler.

Les travaux d'HEKTOEN, RONA KREBS, BLEYER, LANDSTEINER, SCHIFF, ADELSBERGER, LATTES, JERVELL, HOEC-

KERT, HIRSZFELD, montrèrent que ce phénomène était dû à l'action d'une propriété appelée agglutinine, agissant sur les hématies à la faveur d'une propriété les rendant sensibles à cette action, appelée : agglutinogène.

L'Agglutinine.

Propriété sérique, paraît dépendre de la fraction euglobulinique du sérum, ainsi que le montrent les recherches après précipitation fractionnée des albumines.

C'est une substance thermostable supportant sans altération notable un chauffage à 60°, et détruite à 65°, ce qui la distingue des agglutinines immunitaires qui ne sont détruites qu'à 70°.

Elle se conserve à l'état sec, ou dans le sérum liquide et stérile, soit à la température ordinaire, soit mieux, à la glacière.

Elle est altérée par la lumière, le vieillissement.

L'Agglutinogène.

Propriété globulaire, fait partie intégrante du stroma des hématies, et serait vraisemblablement de nature lipide.

Le phénomène de l'agglutination, qui consiste essentiellement dans la fixation de l'agglutinine sur l'agglutinogène, dépend également de certains facteurs extrinsèques.

La température notamment : la réaction qui s'effectue facilement à la température ordinaire (15° à

18°), est plus nette à 0°, qui paraît être la température optima de fixation de l'agglutinine.

A une température plus élevée, on peut observer la libération de l'agglutinine fixée, qui peut ainsi être récupérée (JERVELL). Cette propriété est utilisée pour certaines expériences d'absorption.

C'est à LANDSTEINER que revient le mérite d'avoir démontré que la réaction d'iso-agglutination était un fait physiologique, mais qui ne s'observait pas de façon identique chez tous les individus.

Il admit d'abord l'existence de trois groupes sanguins.

Puis HEKTOEN, VON DECASTELLO-STURLI observèrent que cette répartition ne correspondait pas à la réalité. MOSS et JANSKY démontrèrent que ces exceptions étaient dues à l'existence d'un quatrième groupe, d'ailleurs infiniment plus rare que les précédents, ce qui expliquait sa non observation lors des premières recherches de LANDSTEINER.

C'est MOSS qui, le premier, donna une explication théorique des groupes, par l'action d'agglutinines et d'agglutinogènes, dont il comptait trois variétés. Puis VON DUNGERN et HIRSZFELD, LANDSTEINER, VON DECASTELLO-STURLI limitèrent à deux le nombre des agglutinines et des agglutinogènes, hypothèse que vinrent confirmer les nombreux travaux de LANDSTEINER, HEKTOEN, HOEKERT, SCHUTZE, HOOKER ANDERSON, DYKE, SCHIFF-ADELSBERGER, KONIKOFF... Par des expériences d'absorption des agglutinines et d'immunisation, ces auteurs démontrèrent l'existence de 2 agglutinogènes,

et de 2 agglutinines, ainsi que leur autonomie et leur indépendance relatives.

Les rapports respectifs de ces substances dans le sang se trouvent résumés dans la loi de LANDSTEINER :

« Dans un sang donné, auprès d'un iso-agglutino-gène, on trouve dans le sérum toutes les iso-agglutinines inactives sur ce même agglutinogène... »

complétée par cette restriction :

« ... Un sérum ne contient jamais d'agglutinines actives sur les hématies du même sang. »

Ainsi se trouvent délimitées les 4 groupes sanguins fondamentaux.

De nombreuses recherches sont entreprises sensiblement à la même époque, expliquant la pluralité des appellations qui furent attribuées à ces propriétés.

La plus ancienne terminologie est celle de JANSKY, adoptée par une partie des auteurs américains et des latins.

Puis vient celle de Moss, adoptée en Amérique à la clinique Mayo, et par la grande majorité des auteurs français.

Actuellement, une terminologie dite internationale, qui évite toute ambiguïté de dénomination et qui s'inspire des hypothèses admises pour expliquer le mécanisme de l'agglutination, tend à se généraliser. Elle est due à HIRSZFELD. Dans cette classification on a désigné par des majuscules latines les « agglutinogènes », propriétés héréditaires et dominantes, et par des minuscules grecques les « agglutinines », propriétés complémentaires et recessives.

En pratique, la seule indication des agglutinogènes suffit à désigner le groupe. C'est cette classification que nous adopterons dans cet ouvrage.

Théorie de l'iso-agglutination selon Landsteiner et V. Dungern-Hirszfeld (d'après Lattès)

Groupes selon Jansky	Groupes selon Moss	Agglutinogènes	Agglutinines
IV	I	A + B	o
II	II	A	β
III	III	B	α
I	IV	O	$\alpha + \beta$
	adopté en France	Class. Univ. V. Dungern- Hirszfeld	

Technique des réactions d'iso-agglutination

Procédé de Beth-Vincent.

A la suite des travaux de MOSS, BETH-VINCENT (1918) imagina une technique simplifiée de la recherche de l'iso-agglutination appliquée à la détermination des groupes sanguins.

Cette méthode, qui a reçu la plus large diffusion, est une des plus couramment adoptée actuellement. Elle est basée sur les principes suivants :

A l'aide de sérums sélectionnés des groupes A et B on peut déterminer en quelques minutes le groupe

d'un individu. On met en présence sur une lame porte-objet une goutte de sang à examiner, successivement avec les différents sérums tests. Après mélange intime, on agite doucement la lame porte-objet, et on voit apparaître au bout de quelques instants, parfois de façon presque instantanée, l'agglutination, sous forme d'amas irréguliers, comparables à de fins morceaux de brique pilée, nettement visibles au milieu du sérum qui se clarifie.

L'absence de réaction se traduit au contraire par l'homogénéité du mélange qui ne varie pas.

Plusieurs modifications ont été proposées à cette technique. LE RASLE, dans sa thèse (1926), signale déjà un contrôle supplémentaire par le sérum IV (O), épreuve que TZANCK avait préconisée depuis quelques années.

Utilité du sérum O (IV).

Le sérum O nous a en effet donné, à plusieurs reprises des images d'agglutination plus nettes que les sérums A ou B, dans certains cas d'hématies très résistantes.

On comprend tout l'intérêt de ce contrôle, qui, dans ces cas douteux, attire l'attention sur une agglutination moins nette des autres sérums, qui aurait pu, au cours d'un examen rapide et sommaire, passer inaperçue. (V. planche VI, fig. 15.)

C'est également sur les conseils de notre maître TZANCK que nous utilisons pour pratiquer la réaction, non une lame porte-objet, mais un carton blanc (car-

ton bristol, ordinaire, assez résistant pour ne pas se déformer au contact des liquides). Lui-même conserve depuis 1923 des cartons ainsi préparés.

L'utilité du carton est considérable. D'abord la réaction y est toujours plus facile à lire que sur une lame de verre. Ensuite, après dessiccation, le carton peut être conservé indéfiniment et constituer ainsi un témoin fidèle qui ne subit aucune altération, si ce n'est un brunissement progressif de la teinte des hématies.

Nous pratiquons donc la réaction de BETH-VINCENT de la façon suivante :

Nous déposons sur un carton, de gauche à droite, 3 larges gouttes de sérum étalon A, B, O, chaque goutte étant constituée par 4 à 5 gouttelettes de sérum.

Nous ajoutons une gouttelette de sang à analyser, soit du sang pur, frais, provenant d'une piqûre au doigt, soit des hématies provenant d'effritement de caillot ou en suspension physiologique.

Après mélange intime, de chaque sérum avec la goutte de sang, à l'aide d'un agitateur, (ou simplement d'une lime à ampoules), le carton est agité légèrement pendant 1 à 2 minutes.

Lorsque l'agglutination se produit, elle apparaît rapidement, en quelques secondes le plus souvent, et se manifeste sous forme de grains d'agglutination, souvent volumineux, réalisant de façon typique l'aspect de « brique pilée », visibles nettement dans le sérum limpide. (V. planche I, et planche II fig. 5.)

Au bout de 4 à 5 minutes, la réaction peut être

considérée comme terminée et nous pouvons affirmer que, passé ce délai, si la réaction a été pratiquée avec de bons sérums étalons, une agglutination vraie n'apparaîtra plus. (Dans l'ensemble des réactions que nous avons pratiquées, un cas seul donnait une agglutination d'apparition plus tardive, et son interprétation très complexe, peut fort bien ne pas être attribuée à une agglutination vraie.)

Il ne reste plus alors qu'à laisser sécher le carton. On peut, si l'on désire le conserver et avoir une image plus nette, aspirer avec un petit tampon de coton hydrophile l'excès de sérum, lorsque la réaction d'agglutination est terminée.

Il résulte des propriétés mêmes de l'agglutinine que la réaction est plus nette lorsqu'elle est pratiquée à basse température. Mais nous verrons également à propos des pseudo-agglutinations que c'est une des conditions favorables à leur apparition. Nous préférons donc opérer à la température du laboratoire (15° à 18°), qui nous paraît la meilleure pour éviter les causes d'erreur.

Nous conseillons également, lorsque les délais le permettent, par exemple lorsqu'il s'agit de vérifier de façon absolue le groupe d'un donneur professionnel, de faire (comme nous le pratiquons à la T. S. U.) un des examens sur des hématies vieilles, par exemple : hématies datant de 24 heures, et recueillies par effritement de caillots. Nous avons remarqué dans un très grand nombre de cas que les réactions pratiquées ainsi étaient sensiblement plus nettes que celles prati-

quées avec du sang frais. (V. planche VI, fig. 16.) Ce procédé permet en outre d'éviter certaines causes d'erreurs que nous développerons plus loin, notamment la pseudo-agglutination qui est fortement diminuée.

*
**

C'est avec intention que nous avons décrit en premier lieu la technique de BETH-VINCENT et indiqué les modifications apportées à son exécution, pour en obtenir le maximum de sécurité et de précision.

De nombreux reproches ont été faits à cette méthode et un certain nombre d'erreurs lui furent attribuées (RUBASCHKINE-DERMAN, HAMBURGER, MAYSER, LATTES).

Nous insistons cependant sur les faits suivants :

C'est une méthode rapide et facile à effectuer, ne demandant qu'un minimum d'habitude pour être pratiquée de façon correcte, à la seule condition d'utiliser des sérums étalons bien sélectionnés, et dont l'activité est fréquemment vérifiée. Elle donne d'excellents résultats.

Personnellement, sur plus de 10.000 examens, nous ne pouvons lui reprocher aucune erreur formelle.

C'est cette méthode qui est utilisée pour déterminer et vérifier le groupe des donneurs de la Transfusion Sanguine d'Urgence.

Pratiquée dans trois laboratoires différents, à l'aide de trois souches de sérums étalons différents, et par

trois opérateurs différents, les divergences sont de l'ordre de 3 0/00, parmi lesquelles 1,5 0/00 dues à une erreur matérielle : erreur d'étiquetage, erreur de transcription, et 1,5 0/00 concernant quelques cas difficiles à identifier, qu'une lecture rapide avait fait classer par erreur dans un groupe différent de leur groupe réel.

Après vérification, aucune erreur n'a subsisté.

Autres procédés.

De nombreux autres procédés ont été préconisés pour la recherche de l'iso-agglutination.

La plupart de ces procédés exigent un matériel spécial, une longue lecture, et, fréquemment, le contrôle du microscope.

On peut utiliser, pour pratiquer la réaction, un verre de montre (PAGNIEZ, VERDIER, BÉCART) dans lequel on mélange une partie de sérums dilués à 1 : 2, à une partie de suspension globulaire à 5 %. C'est du moins la dilution optimum que préconisent MOSS, LATTES, et de nombreux auteurs.

On peut utiliser également un tube à hémolyse (MOSS, HIRSZFELD, HEKTOEN, etc.). Lorsque la réaction se produit, au bout de quelques minutes, elle se traduit par l'apparition d'amas globulaires qui se déposent au fond du tube.

Certaines variantes ont été proposées à ces réactions : dilution progressive du sérum, auquel on ajoute la même quantité d'hématies (LATTES), centrifugation pour faciliter la lecture (SCHIFF), examen

microscopique avec dilution secondaire (HUBENER, LATTES)..

LANDSTEINER et RICHTER ont décrit un procédé employé également par SCHIFF, MERKEL, etc., consistant à déposer sur une lame porte-objet une goutte de sang qu'on laisse sécher. L'adjonction du sérum sur cette goutte donne lieu à une agglutination que l'on observe au microscope dans la zone de diffusion du sérum. C'est un procédé que LATTES a repris pour l'examen médico-légal des taches de sang.

L'utilisation du sérum desséché a été parfois préconisée pour la détermination des groupes sanguins. Certains auteurs (SCHÖTT, EISLER et KOYACS) ont repris dernièrement cette technique, critiquée par d'autres. Elle a été modifiée par LATTES pour la recherche médico-légale des agglutinines dans les taches de sang.

Mais la meilleure de ces épreuves de laboratoire est certainement l'examen en goutte pendante, employé par MOSS, SANDFORD, MINO, DYKE, LATTES, qui consiste à déposer côte à côte sur une lame couvre-objet, une gouttelette de sérum et une gouttelette de suspension globulaire; le mélange est opéré, puis l'on pose le couvre-objet sur une lame porte-objet excavée; la lecture de l'agglutination se fait au microscope.

Certaines de ces réactions sont peut-être plus exactes et plus précises en tant que réactions de laboratoire, mais elles demandent des observateurs expérimentés, un matériel spécial, et des conditions particulières enfin que l'on peut rarement rencontrer dans la pratique courante. N'ayant qu'une faible expérience

de leur pratique, nous ne pouvons pas discuter avec compétence de leur valeur, ni discuter leurs résultats.

Telles sont, dans leurs grandes lignes, les différentes méthodes de recherche de l'iso-agglutination.

Critique des méthodes de détermination de l'iso-agglutination

Il nous reste à examiner les causes d'erreur qui peuvent venir troubler ces réactions.

Dans l'épreuve de BETH-VINCENT, ces causes d'erreurs sont de deux ordres :

Méconnaître une agglutination très légère.

En dehors des cas où ce fait provient d'une lecture superficielle de la réaction, ou d'une erreur grossière de technique, observée par exemple dans le mélange d'une quantité de sang trop considérable par rapport à la quantité de sérum, il existe une très faible proportion de cas difficiles à interpréter, qui correspondent le plus souvent à des « hématies résistantes », comme nous le verrons ultérieurement. C'est dire tout l'intérêt, sur lequel nous insisterons à maintes reprises :

- d'utiliser des « sérums étalons très actifs » ;
- de toujours utiliser simultanément le sérum O qui sert de contrôle ;
- de faire, dans les cas douteux et lorsque les conditions le permettent, une vérification du groupe, sur des hématies vieilles, datant de 24 heures.

Nous ne ferons que signaler, pour mémoire, la très

rare « *pseudo-homogénéité* » par « figeage » de la préparation. Cet aspect trompeur se trouve réalisé dans certains cas où le sang très facilement coagulable n'a pas été agité immédiatement après son mélange au sérum étalon. Il se produit alors un mince coagulum fibrineux à la surface de la préparation, qui peut gêner la réaction et masquer une agglutination légère. Ici encore, le moindre souci technique suffit à éliminer la cause d'erreur.

Prendre pour une agglutination ce qui n'en est pas réellement.

C'est le cas des pseudo-agglutinations que nous allons développer dans un chapitre suivant. Nous verrons que cette cause d'erreur peut presque toujours être évitée et les deux aspects être distingués par un certain nombre de procédés.

Les autres méthodes prêtent aux mêmes critiques et sont sujettes à des causes d'erreur analogues. La pseudo-agglutination y est plus difficile à distinguer de l'iso-agglutination que dans la méthode de BETH-VINCENT. La dilution du sérum étalon, qui permet de l'éviter diminue d'autant l'intensité de l'iso-agglutination. Les longues lectures, l'emploi presque obligatoire du microscope, en font des « réactions de laboratoire », presque toujours inutilisables par le clinicien dans la pratique courante.

Sensibilité des différentes méthodes

Il est assez malaisé de comparer exactement des méthodes d'examen dissemblables.

Cependant, en analysant avec soin les cas « difficiles » que nous avons rencontrés, et où nous avons pratiqué simultanément quelques-unes de ces différentes méthodes, il nous paraît difficile de contester à la réaction de BETH-VINCENT une sensibilité très voisine de celle des autres procédés.

Par sensibilité de la réaction, nous entendons la faculté de déceler une agglutination, et, par ce fait, de déterminer un groupe sanguin, qui pourrait, dans les cas que nous envisageons, donner lieu à une interprétation délicate.

C'est ainsi que la méthode de BETH-VINCENT peut avantageusement remplacer, (en dehors de son caractère de simplicité), les méthodes du « verre de montre » ou du « tube à hémolyse » ; nous avons en effet pu constater sur carton des agglutinations macroscopiques avec des sérums dilués au 1/20 et même davantage.

Les méthodes mixtes qui utilisent le contrôle du microscope permettent de suivre une agglutination à des taux de dilution plus élevés.

Il en est de même des méthodes purement microscopiques, grâce auxquelles certains auteurs ont pu constater encore l'agglutination à des taux de dilution extrêmement élevés : 1/1024, 1/2048 (SCHIEF,

MENDLOWICZ, SCHÜTZE, MINO, GEDDA). Il y a lieu, cependant, dans ces observations, de tenir compte de la difficulté d'apprécier avec exactitude le taux limite des dilutions où se perçoit encore l'agglutination. Le facteur individuel inhérent à l'opérateur qui pratique ces examens joue pour ces taux limites un rôle très important.

Mais en aucun cas, et nous insistons sur ce point, elles ne nous ont fait déceler une agglutination qui n'ait été constatée, macroscopiquement, par la technique de BETH-VINCENT.

L'intérêt pratique des dilutions réside surtout, à notre avis, dans le fait qu'elles permettent de comparer des agglutinations quantitativement différentes, méthode qui, nous le verrons, est utilisée par certains auteurs pour le titrage des sérums.

Personnellement nous préférons utiliser la méthode de BETH-VINCENT, et mesurer, pour ces examens comparatifs, la rapidité de l'apparition de l'agglutination, comptée en secondes. C'est le temps compris entre le moment où sont mis en présence sérum et hématies, c'est-à-dire le moment où l'on commence le mélange, et celui où commencent à apparaître les grains fins de l'agglutination; qui grossiront ensuite petit à petit. Cette durée est très variable, selon les éléments mis en présence, mais en moyenne oscille entre 15 et 30 secondes. Parfois l'agglutination apparaît⁹ presque instantanément visible pendant qu'on effectue le mélange (5 à 6 secondes); c'est ce qui se produit dans certains cas de « globules sensibles ». Dans d'autres

cas, avec des « globules résistants » et des sérums peu actifs, l'agglutination n'est décelable qu'au bout de 1 à 2 minutes. Comme dans toute mesure où intervient un facteur d'appréciation individuel, ces temps peuvent subir de faibles variations d'un opérateur à l'autre.

Le corollaire visuel, si l'on peut dire, de cette mesure, se trouve réalisé par la grosseur des grains d'agglutination, qui se maintient absolument parallèle à la rapidité d'apparition de celle-ci : autrement dit, l'agglutination est d'autant plus intense, et les grains plus gros qu'elle est plus rapide.

Ces résultats sont d'ailleurs complètement en accord avec ceux que donnent les méthodes de dilution : ces mêmes agglutinations intenses se traduisent ici par leur appréciation possible à un taux de dilution très élevé ; à l'opposé, les agglutinations faibles, lentes à apparaître, à grains fins, ne sont pas visibles au delà d'un taux de dilution modéré.

Les deux facteurs :

— Rapidité d'apparition de l'agglutination (que suit exactement la grosseur des grains d'agglutination),

— Taux limite de dilution du sérum,

sont toujours en concordance absolue.

Aussi, au cours de la détermination de l'iso-agglutination, peuvent-ils indifféremment servir de mesure pour apprécier l'intensité de la réaction, nos préférences personnelles allant, nous l'avons vu, à cette première méthode, plus simple, plus facile à mettre en œuvre.

Statistique des groupes sanguins :

En procédant, selon la technique que nous avons indiquée, le pourcentage des groupes sanguins, portant sur environ 3.000 examens, se répartit entre les quatre groupes de la manière suivante :

Groupe O.....	41,5 %	}	Les sujets examinés sont, sauf exception des Français.
Groupe A.....	44 %		
Groupe B.....	13 %		
Groupe A B.....	1,5 %		

Cette proportion est d'ailleurs tout à fait analogue à celles indiquées par de nombreux auteurs, pour les différents pays de l'Europe occidentale, et réunies dans le livre de LATTES.

CHAPTRE IV

PSEUDO-AGGLUTINATIONS

Dans ce chapitre, il convient d'étudier un certain nombre de faits décrits sous les noms de :

Auto-agglutination,
Sédimentation globulaire,
Pan-agglutination,
Agglutination à froid.

Il nous semble qu'il s'agit là de phénomènes étroitement apparentés, ou, plutôt, d'un phénomène observé à des degrés différents.

Pseudo-agglutination par sédimentation globulaire

C'est exagération d'un phénomène physiologique : tendance des globules à « l'empilement », en rouleaux plus ou moins longs.

Normalement, ce phénomène ne donne lieu qu'à l'apparition de quelques rouleaux de faible importance, visibles seulement au microscope et bien distincts de l'auto-agglutination.

Dans ces conditions, la pseudo-agglutination passe pratiquement inaperçue dans les examens macroscopiques (technique de BETH-VINCENT). Le terme de

pseudo-agglutination doit alors céder le pas à celui de « *sédimentation globulaire* », qui rend mieux compte des faits observés, c'est-à-dire de la tendance du mélange sérum-hématies à donner très tardivement, au bout de plus de 5 minutes (10 à 15 minutes en moyenne), un aspect finement sableux, qui ne devient le plus souvent manifeste qu'à l'aide d'un légère déclivité du carton sur lequel on a effectué la réaction, et qu'on a laissé sécher. C'est cet aspect qui se trouve réalisé sur la fig. 6 (planche II) où l'on peut voir quelques très fines granulations sableuses aboutissant au mélange homogène adjacent.

Sous l'influence de divers facteurs, ce phénomène peut s'exagérer considérablement.

Au microscope on peut voir les rouleaux d'hématies conglomérés en véritables amas plus ou moins irréguliers très difficiles à distinguer des amas d'iso-agglutination.

Macroscopiquement, la réaction devient plus nettement visible, apparaissant assez précocement (2 minutes environ) sous forme de fines granulations, assez analogues à celles de l'iso-agglutination, *mais de taille égale* (alors qu'une agglutination vraie, même faible, donne des grains inégaux) réalisant l'aspect sableux typique que l'on observe dans ces cas (fig. 7, planche II).

Quelles sont les causes déterminantes de ces phénomènes ?

Certaines causes, intrinsèques, tiennent aux éléments mis en présence.

a) L'une est d'origine *globulaire*, et paraît en relation étroite avec la vitesse de sédimentation *globulaire*.

Ceci explique non seulement la tendance inégale des globules d'origines différentes à se réunir en rouleaux, mais, également, les variations du phénomène, chez une personne donnée, selon les moments, et sous l'influence de facteurs extrinsèques, notamment certaines maladies. Ceci, nous le verrons, peut être à la base d'erreurs de détermination des groupes sanguins, et a pu inciter certains auteurs à admettre la possibilité de changements de groupe.

b) L'autre facteur qui paraît influencer de façon primordiale sur la tendance à l'empilement est d'ordre *sérique*, et concerne uniquement les sérums mis en présence des hématies.

C'est ainsi que les sérums riches en pseudo-globulines, ce qui est particulièrement le cas des sérums provenant d'individus à B. W. positifs (LE RASLE) ou même d'individus anciens syphilitiques, favorisent spécialement la pseudo-agglutination. C'est dire tout l'intérêt qu'il y aura à sélectionner avec soin les sérums étalons destinés aux examens de groupes.

Certains facteurs extrinsèques jouent également un rôle.

a) La dilution des sérums et des suspensions globulaires diminue notablement la pseudo-agglutination, jusqu'à la supprimer complètement lorsque le mélange est effectué dans des proportions correctes, comme nous l'avons indiqué précédemment.

b) *L'infection des sérums* peut augmenter la tendance à la pseudo-agglutination (WILTSHIRE, PRATI).

c) Il en est de même du *vieillissement des hématies s'accompagnant d'infection microbienne*. C'est le cas des hématies datant de 6, 7 jours, infectées, et devenues « pan-agglutinables » (HUBENER, JOHANNSEN, SCHIFF-HALBERSTAEDTER, THOMSEN, FRIEDENREICH, LATTES).

Mais un vieillissement léger, 24 à 48 heures par exemple, sans infection des hématies, n'augmente en aucune façon la tendance à la pseudo-agglutination, tandis qu'il rend plus intense, comme nous l'avons maintes fois observé, l'agglutination vraie.

d) *La température* influe considérablement. Plus la température est basse, plus la pseudo-agglutination est accentuée. A 0° elle se produit avec une intensité souvent considérable, tandis qu'à 37° elle est pratiquement supprimée.

Si nous comparons ces données avec celles que nous avons précisées à propos de l'iso-agglutination, nous constatons un parallélisme assez frappant entre les deux phénomènes.

Aussi, en pratique, convient-il d'effectuer les réactions d'iso-agglutination à une température moyenne, qui, sans diminuer sensiblement l'intensité de l'iso-agglutination, atténue notablement celle de la pseudo-agglutination.

Pan-agglutination

Ces différents facteurs se trouvent le plus souvent réunis dans certains cas de pseudo-agglutination très intense, appelés alors par certains auteurs « *auto-agglutination vraie* ». Le terme nous paraît impropre, car il devrait, à notre sens, être réservé aux seules agglutinations d'hématies par leur propre sérum.

Comme l'a fait remarquer MINO, ce phénomène n'a pas encore été observé. Aussi préférons-nous, ainsi que LATTES, le terme de « *pan-agglutination* » (MINO), encore dénommé « *agglutination à froid* » (HIRSZFELD).

Cette pan-agglutination se rapproche beaucoup plus de l'iso-agglutination dont elle est très difficile à distinguer. (V. planche II, fig. 8.) En effet, elle résiste à des dilutions assez élevées de sérum, et peut être absorbée par des hématies agglutinables (MINO, VAN DEBENEDETTI, ALEXANDER THOMSON, etc.). Ce qui l'en distingue, c'est surtout son absence de spécificité, car elle s'observe en effet avec des globules de n'importe quel groupe.

Ces cas de pan-agglutination sont d'ailleurs infiniment rares et ne s'observent guère en pratique. Leur connaissance n'est utile que dans certains cas spéciaux d'interprétation délicate, et pour la préparation des sérums étalons.

Les conséquences pratiques de la connaissance de ces faits sont de deux ordres.

Moyens d'éviter la pseudo-agglutination

La dilution du sérum étalon, lorsque l'on recherche l'iso-agglutination par une des méthodes que nous avons précédemment indiquées. C'est ce que préconisent LATTES, MINO, HESSER, etc., de même que la dilution des suspensions globulaires. Le taux opportun du mélange étant, nous le rappelons, de 1 : 40. Cette technique doit être réservée aux méthodes utilisant le contrôle du microscope. Au contraire, pour le procédé de BETH-VINCENT, la dilution diminuant autant l'intensité de l'iso-agglutination est formellement à déconseiller.

La température à laquelle on effectue la réaction.

La technique employée pour effectuer la réaction lorsque l'on utilise le procédé de BETH-VINCENT. Nous ne reviendrons pas sur les détails de technique que nous avons déjà exposés. Nous rappellerons seulement qu'il faut continuellement balancer le carton sur lequel on effectue la recherche de l'iso-agglutination, pendant les deux ou trois premières minutes, de façon à brasser le mélange sérum hématies, qui doit, dans ce laps de temps, rester homogène en l'absence d'iso-agglutination. Il ne faut pas non plus prolonger trop longtemps la lecture de la réaction. Le délai de 5 minutes est un maximum après lequel une agglutination vraie ne peut apparaître lorsqu'on utilise de bons sérums.

Le choix du sérum étalon et sa préparation permet-

tront d'éviter les pan-agglutinations dues aux agglutinines à froid, ou à la présence en quantité anormale de pseudo-globulines (sérum de sujets syphilitiques).

L'adjonction au sérum étalon de certaines substances a été préconisée pour éviter le pouvoir d'empilement des hématies. LATTES utilise une solution de lécitine, qui, ajoutée au sérum, donne aux hématies mises à son contact une forme sphérique qui les rend réfractaires à l'empilement.

FALGAIROLLE a préconisé, dans le même but, l'adjonction de kaolin.

Moyen de distinguer la pseudo-agglutination de l'iso-agglutination

Lorsque la pseudo-agglutination se manifeste précocement, et de façon intense, certains cas peuvent prêter à erreur.

Lorsque l'on recherche l'iso-agglutination par une méthode utilisant le contrôle microscopique, en employant du sérum dilué, on pourra assez aisément distinguer les deux aspects, en diluant davantage celui-ci (LATTES). On observera alors, en cas de pseudo-agglutination, la séparation des rouleaux d'empilement qui diminuent de longueur. En cas d'iso-agglutination véritable, le nombre des globules libres augmente, et l'intensité des amas diminue, mais à aucun moment on n'observe de rouleaux d'empilement.

Dans le procédé de BETH-VINCENT, on peut également distinguer pseudo-agglutination et iso-agglutination.

Outre les circonstances d'apparition : rapidité d'apparition, et l'aspect de la réaction : grains irréguliers en brique pilée, ou aspect finement sableux, à grains égaux, les cas douteux devront être analysés avec plus de soin.

Tout d'abord, si on laisse reposer le carton sur lequel on a effectué la réaction, les grains de pseudo-agglutination deviennent plus volumineux, mais ils se fragmentent à nouveau en grains très fins, si l'on réagite le carton.

A l'opposé, les grains d'agglutination dans le cas d'iso-agglutination vraie, augmentent également de volume au repos, mais ne diminuent pas ensuite par agitation. Ils tendent au contraire à augmenter encore.

On pourra également, dans ces cas douteux, laisser tomber sur le mélange sérum-hématie une goutte de sérum étalon. Là encore, après cette adjonction de sérum, et agitation du carton, on verra diminuer l'intensité de la pseudo-agglutination et augmenter au contraire celle de l'iso-agglutination.

On peut enfin comparer la réaction douteuse avec celle que donnent les hématies à étudier, mélangées à un sérum témoin A B. Celui-ci ne contenant aucune agglutinine ne donnera un aspect semblable à celui précédemment observé que dans le cas de pseudo-agglutination. Mais c'est là un procédé rarement employé, car il est assez difficile de se procurer un sérum A B.

D'ailleurs, les caractères différentiels que nous avons exposés et les différents procédés de technique et de

contrôle de la réaction que nous employons, nous ont toujours permis de distinguer pseudo-agglutination et iso-agglutination, sans recourir à la comparaison au sérum A B, ni même à l'adjonction de lécithine ou de kaolin.

Ainsi donc, comme l'a fait remarquer LATTES, pseudo-agglutination et iso-agglutination sont deux phénomènes nettement distincts et ordinairement nettement différenciables.

CHAPITRE V

VARIATIONS DE L'AGGLUTINATION

Nous avons vu, à propos des réactions d'iso-agglutination, qu'il fallait tenir compte de l'inégalité d'activité des sérums et de sensibilité des hématies. Ces faits sont connus depuis longtemps. PAGNIEZ, LANGER ont déjà montré, par des expériences comparatives pratiquées avec un certain nombre d'échantillons de sérums et d'hématies, que l'agglutination subissait des variations d'intensité considérables suivant les éléments mis en présence et que le taux de dilution des sérums pour lequel la réaction était encore visible, variait, de l'un à l'autre, dans de fortes proportions.

Des expériences analogues confirmant ces constatations ont été réalisées par de nombreux auteurs. L'explication du phénomène a été donnée par LATTES, admise par MINO et presque tous les auteurs : il s'agit vraisemblablement de variations quantitatives du taux des agglutinines des sérums et des agglutinogènes des hématies. Ces variations sont commandées par un certain nombre de facteurs, individuels, intrinsèques ou extrinsèques.

Ce sont ces différents aspects et ces différentes causes que nous étudierons dans ce chapitre, successivement,

à propos des sérums,

à propos des hématies.

Mais nous verrons qu'il y a lieu de tenir compte d'un phénomène plus particulier, résultant de l'agglutination proprement dite des hématies par le sérum et que nous appelons « le complexe d'agglutination ».

*
**

Variations des sérums

Les expériences classiques que nous venons de rappeler sont facilement réalisables. Leur principe consiste, pour l'étude des variations du pouvoir d'agglutination des sérums, à mettre successivement en présence une même quantité de globules déterminés, et une quantité choisie, et identique dans tous les cas, des différents sérums que l'on se propose d'étudier. La lecture de la réaction se fait de façon différente, selon la méthode employée pour la détermination de l'agglutination ; méthode macroscopique, microscopique ou mixte. Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces diverses techniques que nous avons longuement décrites précédemment. Leurs résultats concordent toujours sensiblement. Déjà PAGNIEZ (in LE RASLE) avait noté ces variations de l'agglutination : au cours de ses expériences, il avait constaté que certains sérums ne donnaient plus d'agglutination macroscopique au delà d'un taux de dilution de 1 : 5 (procédé du verre de montre), tandis que d'autres donnaient encore une agglutination visible dans les mêmes conditions, à une dilution supérieure à 1 : 20. Ces

résultats furent confirmés depuis par tous les auteurs qui étudièrent la question, les limites de variations augmentant dans de fortes proportions ; c'est ainsi que le « titre d'un sérum », qui représente le taux de dilution limite où l'agglutination cesse d'être perceptible, peut varier de 10 à 300 (LATTES). Ces chiffres sont des chiffres moyens fréquemment rencontrés. MINO, GEDDA rapportent qu'ils ont observé des agglutinations à des taux de dilution de 1/2048. Ces faits sont d'ailleurs exceptionnels et ne concernent que des agglutinations microscopiques.

Nous avons personnellement maintes fois constaté ces variations individuelles du pouvoir agglutinant des sérums. Leur étude comparative constitue, comme nous le verrons, un temps capital dans le choix des sérums étalons. Nous avons adopté, pour ces examens, la technique de BETH-VINCENT modifiée, que nous avons indiquée précédemment, en prenant, comme base de comparaison, le temps d'apparition de l'agglutination. Celui-ci peut varier dans de fortes proportions : entre 5 secondes et 2 minutes. Nous représentons ici un schéma, dont la courbe rend compte de ces inégalités du pouvoir d'agglutination de 11 sérums A étudiés par rapport à la même souche d'hématies B.

Dans le cas particulier du sérum O qui contient les deux agglutinines α et β , de semblables variations peuvent s'observer. Ces variations peuvent porter sur les deux agglutinines, ou sur l'une des deux, sans que l'on puisse définir une règle précise à ces variations.

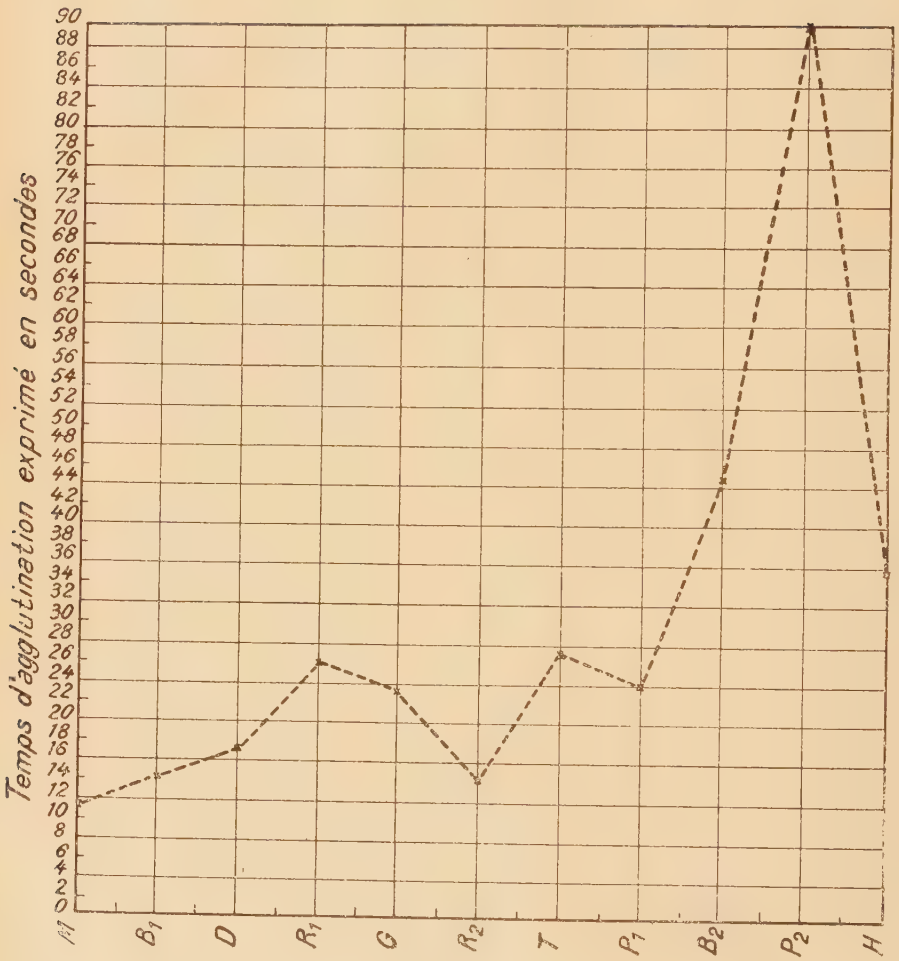


Tableau n° 1

DYKE et HESSER admettent que les deux agglutinines peuvent avoir des titres différents. SCHIFF-MENDLOWICZ admettent entre elles une certaine corrélation. Personnellement, nous avons maintes fois constaté ces

inégalités d'agglutination du sérum O, portant à la fois sur les deux agglutinines, ou intéressant plus par-

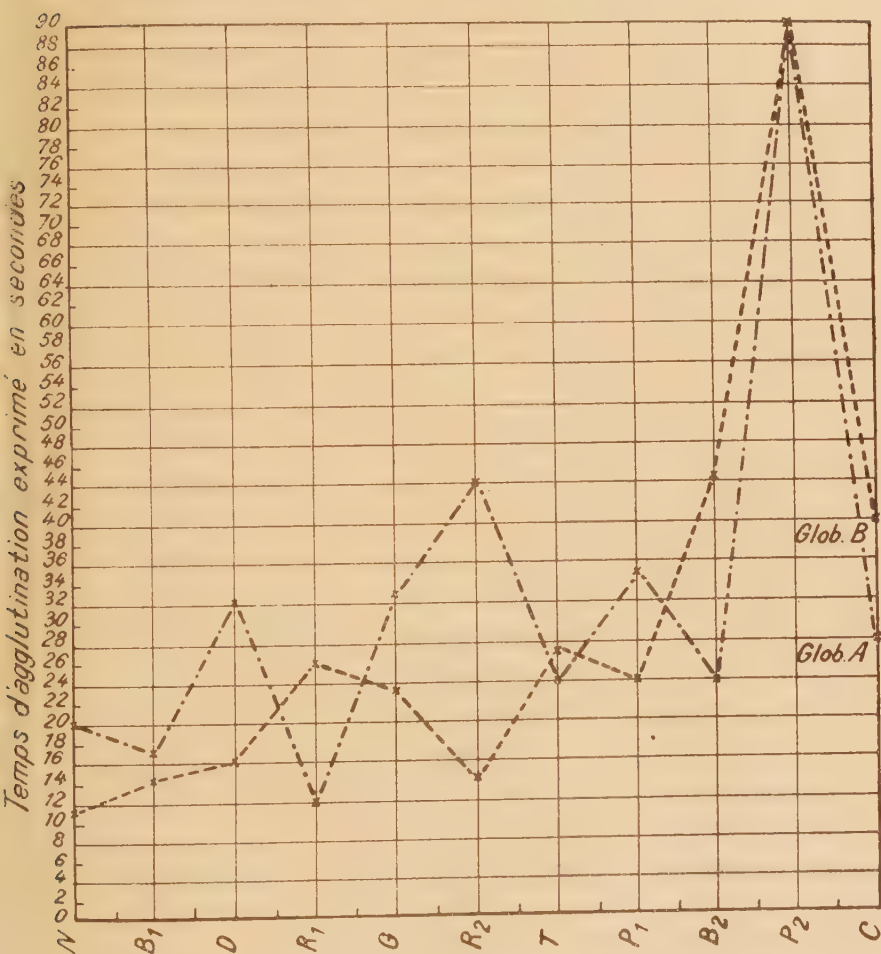


Tableau n° 2

ticulièrement l'une des deux, α ou β , selon le cas. Le tableau ci-joint (tableau n° 2) rend compte des varia-

tions de 11 sérums O en fonction de deux catégories d'hématies, l'une du groupe A, l'autre du groupe B.

Qu'elle est la cause exacte de cette inégalité d'activité des sérums ? C'est là un problème excessivement complexe et qui doit se borner à des hypothèses.

Celle de LATTES, qui les attribue à des variations quantitatives du taux des agglutinines, a été maintes fois discutée, mais semble admise actuellement par la majorité des auteurs. Elle a l'avantage de donner de ces faits une explication simple.

S'agit-il, au contraire, de variations légères de la composition des albumines actives du sérum, tout en restant dans le cadre qui définit le groupe ? Cette hypothèse tendrait à attribuer aux variations d'activité du sérum un caractère qualitatif dont le rôle paraît important, surtout en ce qui concerne les « sous-groupes » que nous étudierons plus loin.

Quoi qu'il en soit, il n'y a aucun parallélisme entre l'activité d'un sérum et le taux des albumines totales du sérum. C'est ainsi que nous avons observé de fortes variations du taux des albumines : 80 0/00 à 96 0/00 (dosées par réfractométrie), dans différents sérums dont l'activité n'était nullement en concordance avec ces variations et souvent même allait à l'encontre d'elles.

L'âge du sujet :

Son influence a été maintes fois signalée (V. DECAS-TELLO-STURLI, V. DUNGERN, DEBRÉ-HAMBURGER, JONES,

Mc QUARRIE, DYKE-BUDGE, TRAVLOS, HAPP, BREITNER, etc...). Chez les nouveau-nés, le taux des agglutinines est très faible et même ne peut être constaté dans tous les cas : 25 à 80 % suivant les auteurs. Ce taux augmente rapidement dans les premières semaines de la vie, puis lentement, pour atteindre son maximum vers l'âge de 30 ans (BREITNER). Après 40 ou 50 ans, on assisterait, au contraire, à une « involution sérologique » (SCHIFF-MENDLOWICZ), correspondant à un abaissement du taux des agglutinines.

Certaines circonstances physiologiques et pathologiques :

La grossesse ferait augmenter le pouvoir agglutinant des sérums pendant la période puerpérale (P. SCHNEIDER). Le rôle de certains médicaments, des vaccinations, de la menstruation, de la nutrition, a été invoqué également pour expliquer des variations du taux des agglutinines. Il en est de même de certaines maladies, ou d'interventions, telles que galvanisation, diathermie.

Sans pouvoir discuter le rôle de ces différents facteurs que nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier expérimentalement, il convient d'insister sur les *variations spontanées* du pouvoir d'agglutination des sérums, à la base desquelles on ne peut invoquer aucune cause particulière.

Nous avons pu fréquemment constater, en étudiant plusieurs souches d'un même sérum (prélevé chez un

individu, fournisseur de sérum-étalon, à dates régulièrement espacées), que le pouvoir d'agglutination subissait des variations indépendantes de toute cause connue. Ces variations d'amplitude, inégales selon les sujets, sont très intéressantes à connaître ; nous verrons leur importance, à propos du choix des sérums étalons.

L'âge du sérum :

enfin, constitue un élément primordial de l'étude des variations du pouvoir d'agglutination.

Celui-ci tend à diminuer au fur et à mesure de l'ancienneté du sérum. Mais la perte ou la diminution plus ou moins considérable du pouvoir d'agglutination résultant de l'âge du sérum, que l'on appelle souvent « vieillissement » du sérum, est essentiellement variable selon les sérums. Certains perdent en grande partie leur pouvoir d'agglutination très rapidement, en quelques jours ou quelques semaines. D'autres le conservent presque intégralement pendant plusieurs mois ou plusieurs années. Mais, là encore, à côté du facteur individuel, influant sur le vieillissement, il est d'autres causes spontanées indéterminées : c'est ainsi que, pour différentes souches d'un même sérum, provenant d'un même individu, on peut constater un vieillissement inégal, ne correspondant pas toujours au degré d'ancienneté de ces souches de sérum. Comme nous le verrons ultérieurement, ces faits ont également un intérêt considérable pour le choix des sérums étalons.

Il nous reste à étudier, enfin, les variations du pouvoir d'agglutination, *provoquées artificiellement*.

Nous citerons tout d'abord la *dilution du sérum*, que nous avons déjà étudiée ailleurs, et qui est à la base de l'étude macroscopique et microscopique du taux limite d'agglutination.

La concentration, à l'opposé, a été souvent recherchée dans le but d'augmenter le pouvoir d'agglutination des sérums destinés aux examens de groupe sanguin. Il convient d'ailleurs de dire que ces essais de concentration n'ont pas répondu aux espoirs que l'on pouvait avoir fondé sur eux. D'une part, l'augmentation de la viscosité du sérum qui en résultait gênait les examens et pouvait conduire à commettre des erreurs d'interprétation ; d'autre part, l'augmentation du pouvoir d'agglutination qui en résultait n'était nullement en proportion de cette concentration. Différents procédés ont pu être utilisés à cet effet; nous ne citerons que l'évaporation dans le vide et la congélation suivie de dégel progressif.

Nous avons personnellement employé cette dernière méthode. Lors de cette opération, la partie du sérum recueillie en premier se montre très concentrée en albumines et en sels, tandis que le liquide qui subsiste montre, au fur et à mesure du dégel, une composition de plus en plus voisine de celle de l'eau. La recherche du taux des albumines, au cours de cette opération, nous a montré que celui-ci pouvait atteindre 130 ou 140 0/00 (dosées par réfractométrie), sans que le pouvoir d'agglutination subisse d'augmentation très sensi-

ble, du moins pour les examens macroscopiques (technique de BETH-VINCENT), les seuls qui nous intéressaient particulièrement, en vue de leur application pratique. Ces recherches nous ont confirmé ce que nous avons énoncé précédemment, concernant le rôle du taux des albumines dans l'intensité du pouvoir d'agglutination.

Variations des hématies

De même que le pouvoir agglutinant des sérums peut varier dans de grandes proportions, de même la *sensibilité des hématies* à l'agglutination est susceptible de présenter des variations très étendues.

Ce point avait été déjà constaté, lors des premières expériences de LANGER, étudiant en fonction d'un même sérum dix variétés d'hématies ; leur inégalité de sensibilité à l'agglutination était démontrée par les variations du taux de dilution limite où s'observait l'agglutination.

Ce procédé d'expérimentation a été repris par de nombreux auteurs, avec certaines variantes résultant de la technique employée pour les dilutions et pour la lecture de l'agglutination.

Dans l'ensemble, les résultats sont assez concordants, surtout en ce qui concerne l'amplitude relativement faible de ces variations de sensibilité à l'agglutination. SCHIFF et HÜBENER, qui ont étudié longuement la question, donnent comme chiffres limites entre lesquels oscillent ces variations : 1 à 32 (correspondant à une dilution du sérum témoin 1 : 25 à

1 : 800). LE RASLE pense de même que la sensibilité globulaire varie très peu, et dans des proportions beaucoup moindres que l'activité des sérums.

A côté de ces différences individuelles physiologiques, il convient de signaler, comme pour les sérums, un certain nombre de facteurs susceptibles d'influer sur la sensibilité des hématies à l'agglutination.

Quelques observations sont rapportées par HÜBENER montrant le rôle des maladies comme facteur de variations temporaires. Le rôle de la fatigue (DENISSENKO-SCHNEIDERMAN) de certaines interventions, galvanisation, diathermie, a pu être invoqué également. A vrai dire, ces variations temporaires ont été peu étudiées et semblent beaucoup moins fréquentes et moins nettes que celles des sérums.

Par ailleurs, *l'âge du sujet*, chez qui on prélève des hématies, paraît influencer également beaucoup moins que pour les sérums. L'agglutinogène se retrouve facilement à la naissance, avec ses caractères définitifs (JONES, DEBRÉ-HAMBURGER, HIRSZFELD) et même chez les fœtus de 6-7 mois (V. DUNGERN-HIRSZFELD, PISTUDDI). Ces faits sont, d'ailleurs, en parfaite concordance avec l'hypothèse que les agglutinogènes sont les propriétés dominantes tissulaires et héréditaires, alors que les agglutinines n'apparaissent que secondairement.

Quant au *vieillissement des hématies*, c'est-à-dire à l'action du temps sur des hématies conservées, son rôle est très complexe.

Les procédés de conservation d'hématies sont nom-

breux. Aucun n'est idéal. Parmi eux citons celui de MINO (conservant le sang coagulé dans des tubes capillaires fermés à la flamme). Ceux de ROUS et TURNER conservant le sang recueilli aseptiquement et additionné de citrate de Na et de dextrose. Ceux de GONON, MICHON, BAKER, SCHIFF, préconisant l'adjonction de divers antiseptiques, quinosol, acide borique, formol, qui, en réalité, altèrent assez rapidement les hématies. Citons encore un procédé auquel nous avons eu personnellement recours et qui consiste à conserver le sang recueilli aseptiquement, additionné d'une égale quantité d'oxalate de K à 2 % et recouvert d'huile de paraffine, dans une éprouvette stérile. Par ce procédé nous avons pu conserver pendant plus d'un mois, sans infection microbienne, des hématies qui se montraient au bout de ce délai encore sensibles à l'agglutination.

Signalons enfin que ces variations de sensibilité à l'agglutination peuvent s'observer aussi bien dans les hématies du groupe A que dans celles du groupe B. SCHIFF et HÜBENER pensent que les variations sont plus fortes pour les hématies A que pour les hématies B. Personnellement, nous penchons plutôt pour l'opinion contraire. Enfin, dans le groupe A B, les deux agglutinogènes peuvent se trouver en quantité fort inégale, ce qui, nous le verrons, peut être à la base d'erreurs de détermination de groupe. Dans ce dernier cas d'hématies A B, où les agglutinogènes sont en proportions différentes, c'est le plus souvent l'agglutinogène B qui se trouve en très faible proportion.

Conséquences des variations quantitatives du taux des agglutinines et des agglutinogènes

C'est, tout d'abord, l'impossibilité d'attribuer un chiffre absolu aux propriétés iso-agglutinantes : activité des sérums ou sensibilité des hématies, en raison même des deux éléments de variations. Il en résulte que le *titre d'un sérum*, qui représente le taux de dilution limite où s'observe l'agglutination, n'a qu'une valeur comparative vis-à-vis des autres sérums d'une même expérience, en prenant comme base un échantillon donné d'hématies. Il en est de même pour l'étude de plusieurs variétés d'hématies vis-à-vis d'un même échantillon de sérum. Aussi, lorsque l'on parle de titre d'un sérum, ne faut-il voir là qu'un terme de comparaison qui n'acquiert de valeur que lorsque les résultats se maintiennent concordants vis-à-vis de différents échantillons d'hématies. Nous verrons, à ce propos, le rôle du « complexe d'agglutination » au cours de ces expériences.

Au point de vue pratique, l'intérêt des variations de l'activité des sérums et de la sensibilité des hématies réside surtout dans la possibilité d'erreurs de détermination de groupe sanguin. Ceci se conçoit très facilement, si l'on met en présence un sérum, très faiblement actif et des hématies très résistantes à l'agglutination, tous les intermédiaires pouvant d'ailleurs s'observer. Cette possibilité d'absence d'agglutination décelable, là où elle aurait dû normalement se pro-

duire (par exemple sérum B et hématies A) que MICHON dénomme les « trous d'agglutination », a pu conduire à des erreurs de détermination de groupe, causes possibles d'accidents graves au cours de la transfusion sanguine.

C'est dire tout l'intérêt sur lequel nous avons déjà insisté et que nous étudierons en détail plus loin, du choix des sérums étalons destinés aux examens de groupe.

C'est expliquer également la possibilité d'erreurs de l'épreuve directe dans la recherche des compatibilités sanguines en vue de la transfusion.

C'est à ces phénomènes enfin que peuvent être rattachés la majeure partie des « groupes incomplets » qu'un examen minutieux peut, comme nous le verrons, classer dans le cadre des quatre groupes classiques.

Complexe d'agglutination

Comme nous venons de le voir, le titre d'un sérum n'a aucune valeur absolue et le chiffre qui l'exprime n'a qu'une signification comparative, vis-à-vis d'autres sérums, examinés au cours d'une même expérience, à l'aide des mêmes hématies. On pourrait être amené à penser qu'en prenant comme point de comparaison des hématies plus résistantes, ou moins résistantes, les titres des différents sérums seront moins élevés, ou plus élevés, tout en gardant entre eux un rapport à peu près constant : ceci se trouve, à vrai

dire, réalisé dans la plupart des cas. C'est, notamment, ce fait que nous avons représenté dans le tableau ci-joint (tableau n° 3), où l'on peut remarquer le parallélisme approximatif des courbes exprimant le titre des sérums, en fonction de trois variétés d'hématies.

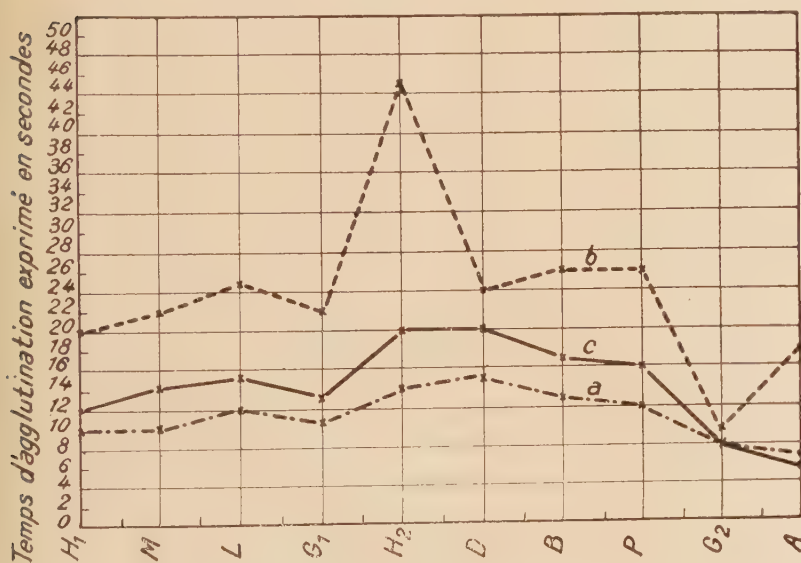


Tableau n° 3

Mais il existe de nombreux cas où les faits ne sont pas en concordance avec cette règle de fréquence. C'est ainsi qu'un sérum, qui se montre plus actif que d'autres vis-à-vis de plusieurs variétés d'hématies, présente au contraire un titre moins élevé, c'est-à-dire une activité moindre vis-à-vis d'autres variétés d'hématies.

Autrement dit, un sérum déterminé n'a pas toujours une activité proportionnelle au degré de résistance des

hématies. C'est ce que nous avons représenté dans le tableau ci-joint (tableau n° 4) où les courbes qui expriment le titre des sérums en fonction de deux variétés d'hématies se croisent fréquemment.

Il en est de même pour les hématies dont la sensi-

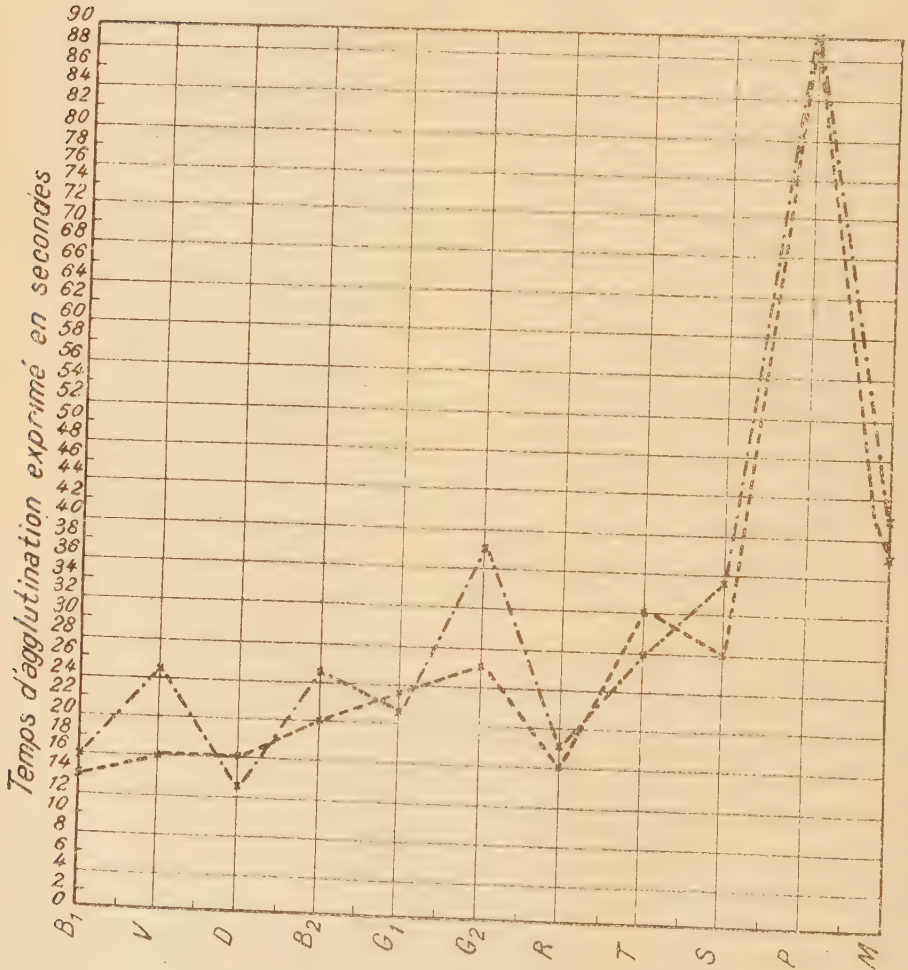


Tableau n° 4

bilité à l'agglutination n'est pas constamment proportionnelle au degré d'activité des sérums.

Quelle explication peut-on donner de ces faits?

La seule hypothèse des variations quantitatives du taux des agglutinines et des agglutinogènes ne peut suffire à expliquer ces déviations atypiques.

Doit-on admettre l'existence de variations qualitatives des sérums ou des hématies au sein d'un même groupe ?

Cette question, fort débattue, soulève le problème des sous-groupes, que nous étudierons plus loin. Mais ce ne peut être une hypothèse valable pour tous les cas, car ces inégalités d'agglutination s'observent aussi fréquemment dans le groupe B que dans le groupe A. Et l'existence de sous-groupes du groupe B n'a jamais été signalée.

Personnellement, nous pensons qu'étant donné la méconnaissance absolue que nous avons du mécanisme intime de l'agglutination, il serait téméraire de se risquer à une hypothèse reposant sur des bases trop fragiles.

Nous admettons simplement l'existence d'un *complexe d'agglutination* qui représente, à notre avis, la façon dont se combinent agglutinines et agglutinogènes, dans le cas de ces variations paradoxales de la réaction.

Les conséquences pratiques qui en résultent résident essentiellement dans la nécessité d'un grand nombre

d'examiens préalables, vis-à-vis de différentes variétés d'hématies pour la sélection des sérums étalons.

Nous décrirons cette question en détail dans un chapitre ultérieur.

CHAPITRE VI

CHANGEMENTS DE GROUPE GROUPES INCOMPLETS

Nous avons réuni volontairement ces deux chapitres en un même ensemble, car leur étude dépend, comme nous le verrons, de la connaissance des variations des éléments de l'agglutination que nous venons d'exposer.

Changements de groupe

La fixité du groupe sanguin a été, pendant de longues années, l'objet de controverses multiples. Certains auteurs, se basant sur les caractères biologiques des groupes et les lois qui en définissent les caractéristiques héréditaires, admettaient comme fondamental le dogme de la fixité du groupe sanguin. D'autres, s'appuyant sur un certain nombre de constatations personnelles ou de publications de changement de groupe, en acceptaient l'éventualité dans un nombre de cas restreint. Dernièrement, cette question a donné lieu à plusieurs communications et discussions (1) et a été traitée en partie dans une thèse étudiant cer-

(1) *Société Française d'Hématologie*, 1932.

tains accidents consécutifs à la transfusion (1). Avec notre maître TZANCK, nous avons récemment discuté cette importante question (2).

A l'heure actuelle, la fixité du groupe sanguin est admise par la quasi unanimité des hématologues, venant ainsi confirmer l'opinion déjà ancienne de LANDSTEINER-RICHTER, V. DECASTELLO-STURLI, HEKTOEN, HIRSZFELD, LATTES, TZANCK, LE RASLE, P.-E. WELL, etc., etc...

L'étude systématique d'un certain nombre de « changements de groupe », qui avaient été rapportés, nous permet de conclure qu'ils peuvent toujours être attribués à une erreur de détermination due à un défaut de technique ou à une défectuosité des témoins utilisés, ce qui est en parfaite concordance avec les conclusions de LATTES et les constatations que nous avons pu faire au cours de nombreuses déterminations de groupes sanguins.

Aussi ce chapitre comportera-t-il surtout l'étude des principales causes d'erreurs de groupe à la suite desquelles l'hypothèse d'un changement de groupe a pu être envisagée.

Le plus souvent, cette erreur de détermination a été commise lors du premier examen ; elle a pu passer inaperçue en l'absence de contrôle, soit parce que cette détermination du groupe n'a pas été effectuée en

(1) M^{lle} HERR, *Thèse Paris*, 1933.

(2) TZANCK A., MOLINE R. et PARIS A., *Société Française d'Hématologie*, nov. 1933.

vue d'une transfusion sanguine, soit même, dans cette dernière éventualité, parce qu'elle n'a donné lieu à aucun incident, ce qui est souvent réalisé (par exemple : sujet du groupe A, ou du groupe B, considéré comme appartenant au groupe O et utilisé comme donneur, vis-à-vis d'un récepteur du groupe A ou B). Ce n'est qu'à l'occasion d'un nouvel examen pratiqué à plus ou moins lointaine échéance, avec des sérums témoins différents, que la non concordance des résultats entraîne une enquête et des vérifications permettant de préciser le groupe sanguin de façon certaine et de déduire les causes probables de l'erreur initiale.

Dans d'autres cas, cette erreur a eu des conséquences légères, ou redoutables, au cours d'une transfusion sanguine en vue de laquelle le groupe sanguin avait été déterminé. L'existence d'incident ou d'accident entraîne une suspicion sur les résultats des déterminations des groupes et conduit à une vérification qui redresse l'erreur.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, la plupart des éléments pouvant expliquer les erreurs de détermination de groupe qui sont toujours à l'origine de l'hypothèse d'un changement de groupe. Ils résultent de l'étude des variations des éléments de l'agglutination.

Nous insisterons en premier lieu sur *l'influence de la valeur des sérums étalons utilisés pour la détermination du groupe.*

C'est la cause d'erreurs que nous avons le plus souvent rencontrée, qu'il s'agisse de sérums étalons mal

sélectionnés ou qui ont été utilisés après un délai trop considérable, sans vérifications préalables de leurs qualités. Plusieurs cas de fausses déterminations, ayant entraîné des conséquences redoutables, doivent être attribués à l'emploi de sérums étalons du commerce, ne présentant pas toutes les garanties nécessaires.

Nous avons eu également l'occasion d'assister à une véritable « épidémie » de changements de groupe survenue il y a deux ans au centre de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Saint-Antoine (et qui ont déterminé les contrôles des sérums et des groupes, entrepris depuis par plusieurs laboratoires). Après vérifications, cette pseudo-épidémie de changements de groupe put être attribuée à l'utilisation, à un moment donné, d'un sérum témoin défectueux.

Les types d'erreurs de groupe que nous avons le plus souvent rencontrés provenaient d'une mauvaise qualité du sérum témoin B. Il s'en suivait des erreurs de détermination faisant classer un sujet du groupe A comme appartenant au groupe O, ou un sujet du groupe A B comme appartenant au groupe B. Inversement, une mauvaise qualité du sérum A a pu faire croire à l'existence de groupe O ou de groupe A, alors qu'il s'agissait d'un sujet appartenant respectivement au groupe B ou au groupe A B (voir planche VII, fig. 17 et 18).

C'est dire l'intérêt sur lequel nous avons déjà insisté à maintes reprises de la rigoureuse sélection des sérums étalons. C'est dire également l'utilité du contrôle systématique par le sérum O, permettant d'évi-

ter la cause d'erreur la plus redoutable, à savoir : utiliser, comme donneur, un individu que l'on suppose donneur universel, c'est-à-dire appartenant au groupe O, alors qu'il s'agit, en réalité, d'un sujet du groupe A ou B (voir planche VI, fig. 15).

A côté des causes d'erreur provenant de l'emploi de sérums défectueux, il convient de signaler également les erreurs attribuables à une *résistance exceptionnelle des hématies* à l'agglutination. Ces cas sont plus rares ; ce sont toujours des cas isolés. Ils s'observent chez certains individus, le plus souvent du groupe A B ou du groupe B, par résistance des hématies à l'agglutinine α ; il en résulte la possibilité d'erreur pouvant faire croire respectivement à un groupe B ou à un groupe O (voir planche VII, fig. 17). Ces erreurs se trouvent rectifiées à l'occasion d'un nouvel examen utilisant souvent un sérum étalon plus actif en général, ou plus particulièrement actif pour les hématies en question (rôle du complexe d'agglutination). Cette possibilité d'erreur justifie également le contrôle sur des hématies vieilles, souvent plus sensibles à l'agglutination (voir planche VI, fig. 16).

On comprend que les variations de ces différents facteurs, causes possibles d'erreurs, survenant parfois à l'occasion d'influences extrinsèques : maladies, agents physiques, influence de certains médicaments, aient pu faire croire à des changements de groupe qui furent attribués à ces influences.

A côté de ces causes d'erreur provenant de variations des éléments de la réaction d'agglutination, il

convient de faire une part, moins importante il est vrai, aux erreurs d'interprétation de la réaction par *défaut de technique*. Nous avons étudié en détail ces causes d'erreur et les moyens d'y remédier. Nous nous bornerons simplement à rappeler qu'elles peuvent provenir d'une lecture défectueuse de la réaction, parce que trop précoce, ce qui peut faire méconnaître une agglutination réelle ou trop tardive, ou qui peut faire prendre pour une agglutination une image de pseudo-agglutination par sédimentation globulaire, surtout dans certains cas où elle est particulièrement accentuée.

Signalons enfin les *erreurs matérielles* les plus fréquentes qui peuvent entraîner une opinion erronée sur le groupe véritable d'un individu. Ce sont les erreurs d'étiquettage d'un tube de sang, les erreurs de transcription de la nature du groupe, les erreurs provenant de l'interversion, lors de la réaction, d'un tube de sérum A avec un tube de sérum B, etc..., toutes causes qui justifient le contrôle du groupe dans le but d'augmenter les garanties.

Ces garanties, mises en œuvre dans le centre de Transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine, sont les suivantes :

1° La sélection méthodique des sérums étalons d'une part, le soin apporté à leur préparation et à leur conservation d'autre part, rendent les images d'agglutination plus nettes et les interprétation plus faciles ;

2° La pratique systématique du contrôle par le sé-

rum O est un moyen fidèle de dépister les faux donneurs universels. L'emploi de ce « sérum étalon de contrôle » est imposé par l'inégalité de sensibilité des sangs aux différents sérums étalons ;

3° Le contrôle mutuel de trois laboratoires utilisant des sérums témoins différents met à l'abri de toute erreur matérielle d'examen et impose, en cas de divergence dans les résultats, la vérification des sérums étalons.

Il est à noter que deux de ces laboratoires font la détermination des groupes sur des globules prélevés depuis la veille, ce qui paraît être une condition favorable à la bonne détermination des groupes.

L'application de ces contrôles a amené la disparition de tout changement de groupe .

Groupes incomplets

Leur étude est en relation étroite avec celle des variations des éléments de l'agglutination et des erreurs qui peuvent en résulter.

Par groupe incomplet, il faut entendre les cas où les propriétés sériques et les propriétés globulaires d'un même sang ne sont pas en concordance avec la loi de LANDSTEINER.

Il s'agit, le plus souvent, de défaut des propriétés sériques ; absence d'agglutinine dans le sérum d'un sang déterminé, alors que l'absence d'agglutinogène correspondant devait en faire supposer la présence.

En réalité, la propriété globulaire étant la qualité

essentielle qui définit le groupe, propriété tissulaire apparue en premier lieu, il existe chez le nourrisson, mais uniquement dans ce cas, et tout au début de la vie, des groupes incomplets, lorsque l'agglutinine n'est pas encore apparue.

Tous les autres cas de groupe incomplet, par défaut d'agglutinine, correspondent à des erreurs d'examen n'ayant pas permis de déceler l'agglutinogène ou l'agglutinine ; ces faits sont facilement explicables par la connaissance des variations extrêmes que peut subir le taux des agglutinines et des agglutinogènes.

Dans un premier groupe de faits, les plus nombreux, se trouvent réunis les cas où un examen trop succinct ou fait à l'aide de sérums témoins défectueux n'a pas permis de mettre en évidence la présence d'un agglutinogène qui existe en proportions minimales. C'est le cas, notamment, des groupes sanguins A ou B pris pour un groupe O ; d'un groupe A B pris pour un A ou un B. L'examen du sérum ne permet pas de déceler l'agglutinine correspondante et fait conclure à l'existence de groupe incomplet. Nous choisirons comme exemple un cas particulièrement démonstratif : M^{lle} T... a eu son groupe déterminé à plusieurs reprises à l'aide de bons sérums, par des expérimentateurs avertis qui l'avaient classée comme appartenant au groupe B. Désirant expérimenter son sérum en vue de rechercher son pouvoir agglutinant (pour le choisir éventuellement comme sérum étalon), nous n'avons pu mettre en évidence l'agglutinine α . Soupçonnant une erreur de détermination, nous avons

refait à nouveau la réaction avec de bons sérums (les mêmes, d'ailleurs, qui avaient servi lors d'une précédente détermination). Le contrôle nous fit rectifier une fausse détermination et préciser qu'il s'agissait, en réalité, d'un groupe A B. (Voir planche VII, fig. 17.) L'erreur primitive s'expliquait par le fait que l'agglutination avec les sérums A et O apparaissait presque instantanément, tandis que celle avec le sérum B était longue à apparaître (environ deux minutes) et ne donnait lieu qu'à une agglutination à grains très fins qui avait été méconnue lors des premières déterminations trop hâtives.

Ceci est un nouvel argument pour justifier les contrôles réduisant le plus possible le rôle du complexe d'agglutination, contrôles pratiqués avec des sérums étalons très actifs.

Dans un second groupe de faits, à la vérité très rare, les vérifications portant sur le groupe déterminé par la recherche des agglutinogènes ne permettent pas de le mettre en doute. Seule, l'absence apparente d'agglutinine dans le sérum est sujette à caution. Une vérification plus attentive, avec des globules étalons très sensibles, permet de mettre en évidence l'agglutinine qui n'existe qu'en très faible proportion.

Il reste enfin à expliquer les cas où des propriétés sériques supplémentaires ont pu être observées. Par exemple, cas d'un sang du groupe A ou du groupe B dont le sérum possède les deux agglutinines α et β et se comporte comme un sérum du groupe O. Ces cas sont assez fréquents et sont dus à une erreur d'inter-

prétation ayant fait croire à une agglutination, alors qu'il ne s'agissait que d'une pseudo-agglutination.

Quant aux agglutinines surnuméraires, leur étude est liée à celle des sous-groupes.

CHAPITRE VII

SOUS-GROUPES

L'étude des sous-groupes est extrêmement complexe. Elle a donné lieu à d'importants travaux et à de très nombreuses recherches. Différents arguments ont été, tour à tour, invoqués en leur faveur ou pour en nier l'existence. Les nombreuses discussions que cette question a soulevées sont encore loin d'être terminées, comme l'a fait remarquer LATTES dans son récent rapport du Congrès de Médecine légale (Lille, 1934).

Les grosses divergences d'opinion que soulève cette question tiennent à ce que l'étude des sous-groupes est basée sur des procédés d'expérimentation biologique infiniment plus compliqués que ceux qui permettent la détermination des groupes sanguins. Ne pouvant entrer dans les détails de ces procédés sans sortir du cadre que nous nous sommes tracés, nous nous bornerons à citer ceux d'entre eux qui sont le plus couramment utilisés.

Ce sont : le phénomène d'absorption, employé depuis longtemps par V. DUNGERN, HIRSZFELD et SHUTZE, consistant à saturer un sérum par des agglutinogènes déterminés, puis à rechercher l'action du sérum ainsi

saturé, sur d'autres globules possédant le même agglutinogène.

L'utilisation de sérums immunitaires, obtenus chez différents animaux, cobaye, lapin, bœuf, par action d'hématies humaines possédant un agglutinogène déterminé et utilisés directement (iso-sérums immunitaires), ou après absorption (hétéro-sérums absorbés).

Ces procédés ont été modifiés dans leur technique par :

L'absorption partielle des sérums,

La libération à chaud des agglutinines,

Le titrage des sérums absorbés, avant et après l'absorption, ce qui adjoint un élément quantitatif à l'épreuve qualitative.

Les résultats de ces différentes méthodes de recherches ont donné lieu à des interprétations divergentes de la part des auteurs qui les ont étudiées en détail.

Jusqu'à ces dernières années, deux théories surtout étaient en présence :

GUTHRIE, HUCK, PESSEL admettaient l'existence de sous-groupes, grâce à la présence d'un agglutinogène supplémentaire C, en relation étroite avec A et donnant lieu aux combinaisons nouvelles A C et A B C. Sa présence était mise en évidence par les procédés décrits plus hauts, notamment par l'absorption partielle d'un sérum anti A, encore agglutinant pour certaines variétés d'hématies.

Par le même procédé, LANDSTEINER et ses collaborateurs, HIRSZFELD, aboutissaient à des conclusions analogues, mais exprimées de façon un peu différente. A l'agglutinogène A se trouvait adjoint un aggluti-

nogène A_1 ou A_2 donnant lieu aux combinaisons AA_1 et AA_2 , AA_1B et AA_2B .

En opposition avec ces hypothèses, LATTES et CAVAZUTTI, puis MINO niaient la possibilité de différences qualitatives, à la base des sous-groupes et n'admettaient qu'une différence quantitative plus ou moins importante dans la teneur en agglutinines ou en agglutinogènes, ce qui pouvait expliquer l'action d'un sérum partiellement absorbé, mais encore actif. Cette hypothèse se trouvait renforcée par la description faite par GUTHRIE et HUCK de cas intermédiaires aux sous-groupes nettement définis.

Depuis trois ou quatre ans, les travaux se sont multipliés considérablement, notamment sous l'influence de THOMSEN, FRIEDENREICH, WORSAAE.

Le perfectionnement des procédés d'expérimentation a permis de préciser les résultats acquis et de démontrer de façon certaine l'existence de sous-groupes.

A l'heure actuelle, on peut admettre comme certaine l'existence de sous-groupes du groupe A, ou, plus exactement, de l'agglutinogène A (groupe A et groupe A B) et distincts qualitativement, mais dont les caractères ne sont pas encore complètement identifiés en raison de la difficulté de leur étude et de la rareté de certains de leurs éléments (agglutinine α_2).

Aux caractères qualitativement différents de ces sous-groupes, il faut adjoindre parallèlement des différences quantitatives, mises en évidence par LATTES et CAVAZUTTI.

La spécificité de ces sous-groupes est encore sujette

à caution, en raison des circonstances particulières du mode d'action de certaines agglutinines (agglutinine α_2) qui les fait rapprocher beaucoup des agglutinines à froid, aspécifiques.

En résumé, si l'existence de sous-groupes est actuellement certaine; leurs caractères distinctifs sont encore mal précisés. Leur intérêt théorique, notamment au point de vue héréditaire, est sans doute très important; leur application pratique dans les recherches médico-légales est encore à l'étude.

Quant aux applications pratiques dans le cadre qui nous intéresse plus spécialement, à savoir les relations des sous-groupes avec les épreuves de compatibilité sanguine directe ou indirecte, nous ne pouvons actuellement en envisager l'éventualité, malgré les relations que certains auteurs ont cru pouvoir établir entre leur existence et certaines anomalies de l'agglutination ou certains accidents de la transfusion.

Tout d'abord, nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer de sous-groupes spécifiques, au cours de nombreuses déterminations que nous avons faites.

Nous avons vu également, au chapitre des variations de l'agglutination, que l'hypothèse de sous-groupes ne peut expliquer toutes les variations observées, notamment les cas paradoxaux que nous attribuons au complexe d'agglutination et, particulièrement, celles tenant à l'agglutinogène B, dont l'unité n'a, jusqu'à présent, jamais été mise en doute.

CHAPITRE VIII

ÉPREUVES DE COMPATIBILITÉ SANGUINE

Il existe deux types d'épreuves qui permettent de déterminer les compatibilités sanguines : les épreuves directes et les épreuves indirectes.

Ces épreuves s'opposent formellement, à la fois dans leur principe et dans leur mode de réalisation.

Pratiquement, elles donnent des résultats d'inégale valeur et la discussion méthodique de ces résultats va nous autoriser à faire un choix entre ces différentes épreuves.

Epreuve indirecte

Nous allons revenir tout d'abord sur la *détermination indirecte de la compatibilité sanguine* : elle se résume dans la *détermination du groupe sanguin* et dans la connaissance de la compatibilité des sangs des différents groupes, les uns par rapport aux autres.

Nous avons insisté sur l'importance primordiale de l'emploi de sérums-étalons choisis avec soin. De la sorte, on obtient des groupes qui ne changent pas, sur les propriétés desquels on peut tabler en toute sécurité.

La possibilité de la transfusion sanguine découle des règles de LANDSTEINER, que nous avons exposées plus haut et du fait expérimental suivant : à savoir que,

seule est toxique l'injection d'hématies contenant un agglutinogène susceptible d'être agglutiné par le sérum du receveur; alors qu'au contraire l'injection de sérum contenant une agglutinine susceptible d'agir *in-vitro* sur les hématies du receveur n'a pratiquement aucune influence.

L'adoption de la nomenclature internationale nous permet de déduire, à première vue, ces possibilités et ces impossibilités :

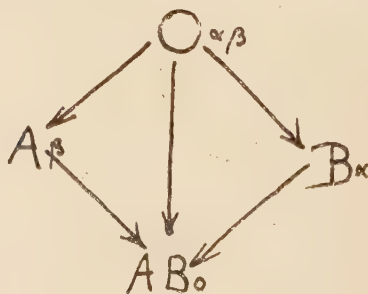
1° Quand le donneur appartient au groupe O, toutes les transfusions sont possibles. C'est ce qu'on appelle un donneur universel ;

2° Quand le donneur appartient au groupe A, on peut transfuser à un receveur du groupe A ou du groupe A B ;

3° Quand le donneur appartient au groupe B, on peut transfuser à un receveur B ou A B ;

4° Un donneur A B ne peut donner qu'à un receveur A B.

Ces faits sont résumés d'une manière évidente sur le schéma suivant qui indique toutes les transfusions possibles et aussi les seules transfusions possibles.



L'observation d'incidents survenus alors même que les conditions de compatibilité paraissaient réalisées, la difficulté où se trouvent certains auteurs de se procurer des sérums étalons, la nécessité d'opérer dans des cas d'extrême urgence, en l'absence de ceux-ci, ont amené les auteurs à étudier et à employer les épreuves directes dont ils espéraient tirer plus de facilité et plus de sécurité.

Epreuves directes

Ces épreuves directes ont, en définitive, donné des déboires très importants ; c'est à elles qu'il faut imputer la plupart des accidents graves observés à la suite de transfusions. Ces épreuves directes peuvent être ramenées à trois types essentiels :

I. — *L'épreuve de NURNBERGER* qui se résume dans le mélange du sang du receveur et du sang du donneur en présence de citrate de Na. Cette méthode consiste à déposer côte à côte sur une lame de verre (ou sur un carton, une goutte de sang du donneur, une goutte de sang du receveur, et une goutte de citrate de Na, que l'on mélange intimement (épreuve des trois gouttes).

La lecture de la réaction s'effectue en une à trois minutes. Au bout de ce laps de temps, l'apparition possible d'une agglutination permet, dans cette éventualité, d'écarter le donneur proposé, du fait de l'incompatibilité sanguine démontrée par l'agglutination des deux sangs.

Dans l'éventualité inverse, l'absence d'agglutination suffit à justifier la transfusion.

L'épreuve de NURNBERGER a été préconisée par certains auteurs comme « épreuve de sécurité maxima » : elle nous apparaît, au contraire, comme particulièrement dangereuse, la confiance dans cette méthode est à l'origine de plusieurs des cas les plus graves. Aussi avons-nous systématiquement repris l'étude expérimentale de cette épreuve afin d'en vérifier la sensibilité et, le cas échéant, la valeur. Nous nous sommes reportés à la publication initiale de L. NURNBERGER.

Au cours de nos recherches, nous avons utilisé la technique primitive de cet auteur, ainsi que différentes variantes préconisées par d'autres auteurs, c'est-à-dire le mélange en proportions différentes des sangs du donneur ou du receveur, l'emploi de solution de citrate de Na de taux différents.

Nous avons utilisé 12 échantillons de sang : 3 du Gr. AB, 3 du Gr. A, 3 du Gr. B, 3 du Gr. O, 54 réactions différentes ont été pratiquées. Les sangs étaient choisis de telle sorte que, dans chaque cas, il y avait au moins une certitude théorique d'incompatibilité. 52 fois la réaction a été négative. Nous reproduisons ici des images de ces réactions (V. planche VIII). Deux fois la réaction a été faiblement positive, difficile à interpréter, à peine différente d'une sédimentation. Depuis lors et particulièrement au cours de démonstrations faites devant les Médecins de Réserve de l'Ecole de Perfectionnement du G. M. P., nous avons eu l'oc-

casion de répéter un grand nombre de fois la recherche de la compatibilité sanguine soit en utilisant le procédé même décrit par NURNBERGER, soit en utilisant l'une quelconque des variantes proposées (addition de sérum physiologique, emploi de dilutions différentes de citrate de Na).

Les résultats ont presque toujours été négatifs. Quand ils étaient positifs, la réaction était toujours très difficile à interpréter. Diverses raisons expliquent le peu de valeur de cette épreuve. D'une part l'excès d'hématies, provenant du mélange de deux sangs totaux, et rendant l'agglutination illisible, d'autre part la quantité très insuffisante du sérum du receveur vis-à-vis des globules du donneur éventuel, entraînant la même conséquence. Enfin l'excès de citrate de Na diminue l'agglutination.

En outre, le procédé étudie simultanément deux agglutinations différentes : sérum du receveur vis-à-vis d'hématies du donneur, et inversement, sérum du donneur vis-à-vis d'hématies du receveur. Il risque donc d'éliminer, en cas d'agglutination constatée, les meilleurs donneurs : ceux du groupe O, si le receveur appartient au groupe A, ou au groupe B.

Le procédé est donc jugé.

II. — *L'épreuve de JEANBREAU est meilleure.* Son principe consiste à rechercher l'agglutination éventuelle des hématies du donneur par le sérum du receveur.

La technique employée est analogue à celle de BETH-VINCENT pour la détermination des groupes. Le sérum

ou le plasma du receveur, séparé après coagulation et décantation, ou après centrifugation, est mélangé au sang du donneur éventuel.

Des réserves doivent cependant être formulées. Chaque fois que nous avons fait au laboratoire une épreuve de NURNBERGER nous avons pratiqué l'épreuve de JEANBREAU avec les sangs étudiés.

Nous avons pour cela procédé de différentes façons :

a) Avec des sangs citratés, nous séparions par sédimentation plasma et globules. Quand nous possédions deux échantillons de sang X et Y, nous mélangions alors le plasma X avec les globules de Y et réciproquement. Nous avons effectué ce mélange en tubes à hémolyse, sur lames de carton, sur lames de verre et nous avons lu les résultats macroscopiquement et microscopiquement.

b) Nous avons procédé de la même façon en utilisant du sérum et des globules d'effritement de caillot.

Les combinaisons de globules et de plasmas incompatibles nous ont presque toujours donné des images d'agglutination. Mais cette épreuve demande, pour être pratiquée, le temps nécessaire à l'exsudation du sérum ou le temps et le matériel nécessaire à la centrifugation du plasma.

Elle donne quelquefois des agglutinations très fines, d'interprétation difficile et qui demandent alors à être contrôlées par un examen microscopique. On sait au surplus qu'une cause d'erreurs importante tient à l'existence de plasmas — ou de sérums — n'ayant qu'un faible pouvoir agglutinant et capables pourtant

de déclencher des accidents graves au contact des globules du donneur. Lors de la recherche de la compatibilité, ces sérums ont pu paraître inactifs vis-à-vis des hématies étudiées (agglutination microscopique méconnue), ou même être réellement inactifs (trous d'agglutination).

Enfin, nous avons pratiqué cette épreuve de JEAN-BREAU dans plusieurs cas où des accidents légers (frisson, fièvre) nous avaient été signalés à la suite de T. S. En aucun cas, nous n'avons observé d'agglutinations anormales révélant des incompatibilités qui n'auraient pas été prévues par la méthode de Beth-Vincent.

III. — *L'épreuve, dite Biologique*, consisterait en injection dans la veine du receveur, avant la transfusion proprement dite, de 5 à 20 cm³ de sang. L'absence de réaction autoriserait la transfusion. La connaissance de faits peu nombreux, mais certains, de transfusion de 100 cm³ et plus de sangs sûrement incompatibles sans apparition d'accident, montre la valeur toute relative de ce procédé. L'apparition d'accidents retardés suffit à la condamner d'une manière formelle. KURT-REDEL, qui l'emploie, rapporte 4 cas de mort sur 95 observations.

On voit que les épreuves directes ne peuvent avoir la prétention de constituer un contrôle supplémentaire puisqu'en définitive elles ne sont pas spécialement sensibles. Il suffit de citer en exemple les réactions anaphylactoïdes après certaines transfusions, quel que soit le procédé employé pour observer les compatibilités.

*
* *

*L'épreuve indirecte correctement effectuée fournit
le maximum de sécurité et est la plus simple et la plus
sûre.*

CHAPITRE IX

PRÉPARATION DES SÉRUMS ÉTALONS

Nous allons étudier successivement, dans ce chapitre :

Le choix des sérums étalons,

La conservation des sérums,

Les contrôles successifs de ces sérums.

Choix des sérums étalons.

Ce choix est extrêmement important. On peut, sans hésiter, attribuer une très grande partie des erreurs de groupe à la mauvaise qualité des sérums étalons.

Comme nous l'avons déjà exposé plus haut, le choix des sérums est déterminé par une étude comparative des différents sérums que l'on peut être amené à employer, en présence de souche d'hématies connues.

Plusieurs procédés de « titrage » peuvent être utilisés. Tous concordent à peu près. Nous ne ferons que rappeler brièvement les deux méthodes essentielles.

La méthode de dilution, en suivant les agglutinations macroscopiquement et microscopiquement, est peut-être la plus précise, en tant qu'épreuve de laboratoire.

Etant donné que les sérums doivent être utilisés par

le clinicien pour des examens rapides, nous préférons employer la méthode qui consiste à mesurer la rapidité d'apparition de l'agglutination et à apprécier son intensité, c'est-à-dire la grosseur des grains d'agglutination. Ces deux facteurs, comme nous l'avons déjà montré, sont toujours parallèles.

Lorsqu'on est appelé à préparer des sérums étalons, deux cas peuvent se présenter :

1° On part de sérums étalons connus, ayant un bon pouvoir agglutinant. Il y a lieu, tout d'abord, de chercher des *hématies résistantes* du groupe A, du groupe B et surtout du groupe A B dans lequel il est fréquent de trouver un des facteurs A ou B en très faible quantité. Ce sont ces hématies qui serviront pour le choix du sérum. Il suffit alors d'examiner successivement les sérums que l'on veut étalonner en les mettant en présence de ces hématies et de comparer les agglutinations obtenues avec celles fournies par les sérums qui ont servi de base ;

2° Dans le second cas, relativement rare, aucune souche de sérum étalon ne peut être utilisée comme point de départ. Il faut alors pratiquer un certain nombre d'inter-réactions, entre sérums et hématies d'individus quelconques. On déterminera ainsi des sérums du groupe O, possédant les deux agglutinines α et β ; du groupe A, ne possédant qu'une agglutinine β ; ces deux groupes étant de beaucoup les plus fréquents (environ 40 % pour chaque groupe. Les sérums du groupe B, 15 % et A B 1,5 % seront également déterminés par ce procédé). On sera aidé dans

cette recherche par la connaissance du pourcentage des groupes dans la race étudiée.

Il en est de même des hématies de chaque groupe.

Une fois ces déterminations établies, on sélectionnera parmi les différents sérums précités une souche de chaque groupe A, B, et O, ayant les réactions d'agglutination les plus rapides et les plus intenses.

Inversement pour les hématies, on choisira des souches d'hématies A, B, et AB. On se trouve alors dans les conditions de détermination du cas précédent, et des examens comparatifs successifs permettront de sélectionner uniquement de bons sérums étalons.

Ces examens comparatifs sont relativement faciles pour les sérums du groupe A et du groupe B, car un seul facteur d'agglutination intervient. Il ne faut retenir comme sérums étalons définitifs que les sérums à fort pouvoir agglutinant, c'est-à-dire donnant une agglutination d'apparition rapide, et une agglutination intense à gros grains ; ceci dans la majorité des cas, car il existe un petit nombre de cas où ces conditions ne se trouveront pas réalisées, notamment lorsque les sérums sont mis en présence d'hématies très résistantes.

Il y a lieu enfin de tenir compte du complexe d'agglutination. Un bon sérum doit agir de façon approximativement constante, sur différentes souches d'hématies du même groupe.

Il faut donc pratiquer des examens en présence de plusieurs souches résistantes, du groupe opposé, par

exemple : sérum A β , en présence d'hématies B α , et également en présence d'hématies ABo.

Pour les sérums du groupe O, les deux agglutines α et β interviennent. Il faudra donc faire les examens comparatifs en présence d'hématies A, B, AB, et ne retenir comme bons sérums que ceux présentant les mêmes qualités que précédemment, vis-à-vis des deux agglutinogènes A et B, c'est-à-dire que ces sérums doivent contenir des agglutinines α et β d'égales valeurs, ou, plus exactement, en même quantité. Dans ce cas également, il faut tenir compte du complexe d'agglutination et ne choisir le sérum qu'après examens en présence de plusieurs souches de chaque catégorie d'hématies. Ce n'est qu'après avoir pratiqué tous ces examens que l'on pourra retenir certains de ces sérums comme sérums-étalons définitifs. Ceci, sous réserve des examens ultérieurs que nous développerons aux paragraphes suivants. On ne trouve guère que 4 % de bons sérums étalons B et 5 ou 6 % de bons sérums étalons A et O.

Tous ces examens ont été pratiqués sur de faibles quantités de sérums provenant simplement d'une prise de sang de 15 à 20 cm³. Ce sont là des quantités qui ne peuvent pas suffire pour la fabrication de stocks de sérums-étalons destinés à de nombreux examens en série. Il y a lieu dans ce cas de pratiquer au donneur de sérum une véritable saignée : 100 à 300 gr. Celle-ci devra être pratiquée à jeun, afin d'obtenir la plus grande quantité de sérum et un sérum limpide.

Personnellement, nous préférons utiliser le sérum plutôt que le plasma. Nous laissons, après coagulation, exsuder spontanément le sérum que nous recueillons.

Il reste un élément dont il faut tenir compte : c'est l'absence, ou tout au moins la faible aptitude à la pseudo-agglutinaion par empilement. Certains sérums possèdent ce pouvoir de pseudo-agglutination à un très haut degré. Ce sont des sérums riches en globulines et en pseudo-globulines, notamment provenant d'individus anciens syphilitiques, qui doivent être écartés, car ils peuvent donner lieu à des erreurs susceptibles d'être redoutables si le pouvoir d'empilement est très accentué. Il y a lieu pour éviter cette cause d'erreur d'examiner les sérums éventuels en présence d'hématies du même groupe.

LATTES conseille pour éviter la pseudo-agglutination (pan-agglutination) la centrifugation à froid, ce qui éliminerait les « agglutinines à froid ».

Personnellement nous n'avons pas expérimenté ce procédé. Il nous paraît plus simple de choisir convenablement le sérum et de ne l'utiliser qu'après certains délais, huit jours environ. LE RASLE et LATTES, comme nous-même, ont en effet observé que le pouvoir d'empilement disparaît rapidement (en 4 à 8 jours) lorsqu'on le conserve à la température du laboratoire. La conservation à la glacière retarderait plutôt le délai d'évolution, tandis que le séjour de 24 heures à l'étuve, à 37° (LE RASLE) activerait la perte de ce pouvoir pseudo-agglutinant.

La conservation des sérums-étalons. — La question

de la conservation des sérums a été maintes fois étudiée ; pour cela des procédés divers ont été préconisés. Certains auteurs (LATTES) préfèrent conserver le sérum recueilli de façon aseptique, en des ampoules de verre stériles, et maintenues dans l'obscurité.

D'autres ajoutent une faible quantité d'un antiseptique spécialement choisi. Nous suivons personnellement cette technique qui nous a toujours donné d'excellents résultats et ne nous a jamais donné de fermentation microbienne dans les sérums utilisés. Le sérum est additionné d'une faible quantité de quinosol (sulfate neutre potassique d'oxyquinoléine). Cet antiseptique doit être ajouté dans la proportion de 2,5 à 4·0/00, de manière à aseptiser le sérum sans donner lieu à une précipitation des albumines qui pourrait diminuer le pouvoir agglutinant.

Le moyen pratique d'obtenir le taux convenable d'antiseptique à ajouter est de se servir d'une solution à 5 % de quinosol. Il suffit d'ajouter aux sérums, par centimètre cube, une goutte de cette solution (avec une pipette jaugeant 25 gouttes au gramme). Le sérum ainsi préparé sera réparti en ampoules, ou simplement en petit flacons de verre bouchés à l'émeri, ou de façon plus banale par un simple bouchon en caoutchouc. Nous utilisons toujours des petits flacons de 2 cm³ environ.

Ces flacons doivent être conservés à l'abri de la lumière. L'action de la lumière peut produire en effet, peut-être par l'intermédiaire de l'antiseptique ajouté, une oxydation des sels minéraux contenus dans le

sérum (sels de fer), ce qui explique que certains sérums « ictériques » verdissent plus rapidement que d'autres, ceci n'ayant aucune importance quant à leur action iso-agglutinante.

A la longue, les sérums conservés pendant plusieurs mois ou plusieurs années, surtout s'ils n'ont pas été mis à l'abri de la lumière et conservés dans de simples tubes à essai largement en contact avec l'air prennent une teinte brune plus ou moins foncée.

Nous avons ainsi conservé depuis plus de deux ans des sérums dont les propriétés agglutinantes ont été récemment contrôlées et sont encore assez marquées.

Contrôles successifs des sérums-étalons

L'utilité de ces contrôles est extrêmement importante.

Nous avons déjà insisté sur le vieillissement relatif des sérums humains, et sur l'inégalité de vitesse de ces vieillissements d'un sujet à l'autre.

Ce fait commande donc le contrôle régulier, à étapes rapprochées, du pouvoir agglutinant des sérums employés.

Nous procédons de la façon suivante.

Chaque souche de sérum a son identité, et nous prélevons, lors de sa fabrication, un échantillon qui est destiné à ces examens de contrôle.

Ceux-ci se pratiquent de façon comparative, en présence de différentes souches d'hématies, comme nous

l'avons précédemment indiqué, à intervalles réguliers (quinze jours en moyenne).

Ne devront être tenus comme bons sérums-étalons, que ceux présentant une grand intensité d'agglutination vis-à-vis de toutes les hématies d'épreuves et conservant cette propriété après quatre contrôles successifs. Nous pouvons affirmer, en effet, d'après notre expérience personnelle, qu'un sérum qui, au bout de deux mois n'a pas subi de diminution appréciable de son pouvoir d'agglutination, peut être utilisé au moins pendant six mois encore.

(Ce délai est plutôt un délai de prudence qu'un délai réel, car nous avons encore, au bout de deux ans, des sérums très fortement agglutinants.)

Un tel sérum, provenant d'un individu donné, peut être utilisé d'emblée après un seul contrôle immédiat avec le minimum de temps nécessaire pour perdre son pouvoir pseudo-agglutinant : 4 à 8 jours), lorsque trois souches différentes, prélevées chez ce même individu à des moments différents, se sont montrées également actives. (En effet, un bon donneur de sérum reste presque toujours doué des mêmes qualités.)

CONCLUSIONS

La question des groupes sanguins a fait l'objet depuis quelques années de nombreuses recherches. L'étude générale de cette importante question a donné lieu à une quantité considérable de travaux qui ont porté principalement sur certains aspects particuliers du problème :

Hérédité des groupes ;

Caractères techniques et anthropologiques ;

Examen indirect de la *compatibilité sanguine*.

C'est ce dernier aspect du problème que nous avons nous-même repris, en essayant de donner à nos recherches une portée essentiellement pratique *en vue de la transfusion du sang*.

Leur analyse nous permet de conclure :

1. *A l'emploi du procédé de Beth-Vincent pour la détermination des groupes sanguins modifiée dans sa technique* par :

L'utilisation d'un carton pour effectuer la réaction, ce qui en facilite la lecture et permet d'en garder indéfiniment un témoin fidèle.

L'emploi systématique du sérum O, qui apporte à la réaction un contrôle supplémentaire (Epreuve de Tzanck).

Les résultats de cette méthode sont remarquables par

leur fidélité, qui est aussi grande au point de vue pratique que celle de tout autre procédé de technique infiniment plus complexe.

Les quelques causes d'erreur d'interprétation de la réaction (notamment la pseudo-agglutination) sont faciles à reconnaître et à écarter.

Son emploi, d'une très grande simplicité, permet de la considérer comme le procédé de choix pour la détermination des groupes sanguins dans la pratique courante.

2. *L'étude des éléments de l'agglutination* : Pouvoir agglutinant des sérums, sensibilité à l'agglutination des hématies montre qu'ils sont susceptibles de présenter de très fortes *variations* dont la cause échappe souvent à l'analyse.

Leur connaissance permet d'expliquer certaines *causes d'erreur* pouvant se manifester principalement au cours de la *recherche directe de la compatibilité sanguine*.

3. L'existence de *variations souvent considérables du pouvoir d'agglutination des sérums* est un fait certain que nous avons pu observer à maintes reprises. Ces variations nous ont paru avant tout quantitatives.

La conséquence pratique qui en résulte réside essentiellement dans la *nécessité de la sélection rigoureuse des sérums-étalons* destinés aux examens de groupe, permettant ainsi la *détermination certaine du groupe sanguin*.

4. Il existe certains *aspects paradoxaux* qui se trouvent réalisés dans quelques cas particuliers, où des

sérums habituellement très actifs n'ont qu'une affinité médiocre vis-à-vis d'hématies cependant peu résistantes dans l'ensemble à l'action d'autres sérums.

Ces faits paradoxaux, encore inexpliqués, laissent supposer *l'existence d'un complexe d'agglutination*, où interviendraient simultanément les qualités propres des sérums et des globules d'une façon que ne permettait pas de prévoir l'examen de leurs caractères particuliers.

5. Ces différentes constatations justifient l'utilité *d'examens de contrôle* du groupe des donneurs dans un centre de transfusion, en vue d'assurer au receveur le maximum de garanties.

Ces examens seront pratiqués :

à l'aide de sérums différents;

par des opérateurs différents ;

sur des échantillons de sang d'âge différent, sang frais, globules d'effritement de caillot datant de 24 à 48 heures.

Ces examens se trouvent justifiés également dans la pratique courante, en présence de quelque cas d'interprétation difficile, lorsque les circonstances le permettent.

6. *Les changements de groupe n'existent pas.* -- L'analyse des causes d'erreur qui ont pu faire croire aux changements de groupe permet de les attribuer :

Principalement à une erreur de détermination résultant de l'emploi, à un moment donné, de sérums-étalons défectueux;

aux déterminations mal faites, par fautes de technique dans la pratique des réactions ;

à une erreur d'interprétation provenant souvent de la confusion d'une agglutination, avec une pseudo-agglutination ou de la méconnaissance d'une agglutination très faible ;

à des erreurs matérielles, telles que : erreur de tubes, erreur d'étiquettes, etc...

7. *Les sous-groupes existent.*

Leur intérêt est considérable, au point de vue biologique, ethnique, héréditaire, médico-légal.

Mais leur connaissance, encore incomplète, ne donne actuellement lieu à aucune conséquence, ni à aucune application pratique, dans le cadre que nous nous sommes tracé, des recherches de compatibilité sanguine directe ou indirecte en vue de la transfusion du sang.

8. *La connaissance du groupe sanguin constitue une épreuve indirecte de compatibilité sanguine.* Cette compatibilité indirecte, établie de façon certaine, avec le maximum de garanties qu'offre la réaction de Beth-Vincent soigneusement appliquée est nettement supérieure à la recherche des compatibilités sanguines par les épreuves directes.

9. *Les épreuves directes de compatibilité* donnent, théoriquement, le maximum de garanties, sans faire état du groupe sanguin.

Parmi elles, nous condamnons formellement la méthode dite des trois gouttes (épreuve de Nürnberger) qui utilise le mélange de deux sangs totaux ; ses résul-

tats, infidèles et trompeurs, en font une épreuve dange-
reuse.

La recherche de l'agglutination par le mélange de
sérum et de sang (épreuve de Jeanbreau) est un procédé
de valeur incontestable, mais il est parfois difficile-
ment applicable (cas d'extrême urgence). Il est d'inter-
prétation délicate dans de nombreux cas (nécessité de
vérifications microscopiques). Il comporte un plus
grand nombre de causes d'erreurs que lors de la déter-
mination du groupe sanguin, résultant du fait que le
sérum du receveur peut présenter une activité très
faible, rendant l'agglutination pratiquement illisible.

Il ne fournit, enfin, le plus souvent, aucune garantie
supplémentaire à celles qui découlent de la détermi-
nation du groupe sanguin faite avec précision.

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT :

LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

Les indications bibliographiques antérieures à 1929 se trouvent dans l'édition française du livre de LEONE LATTES sur l'Individualité sanguine.

- AKUNE M. — Untersuchungen über die beiden Typen der Gruppeneigenschaft A des Menschen. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 73 : 75-109 (1931).
- ARONSOHN H. G. — Ueber Untergruppen die Blutgruppe A des Menschen. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 64 : 418-440 (1929).
- AUBERTIN C. — Auto-agglutination des hématies (Semaine des Hôpitaux de Paris). — 6 : 228 (15 avril 1930).
- BAY-SCHMITH E. — Blutsenkungsgeswindigkeit und Blutgruppen. *Acta. Path. e. microbiol. Scandinav.* — 8 : 22-28 (1931) ; id. : *Hospitalsted.* — 74 : 202-206 (12 févr. 1931).
- BOXWELL W. et BIGGER J. W. — Auto hemagglutination. *J. Path. et Bact.* — 34 : 407-417 (juillet 1931).
- BRAHN B., SCHIFF F. et WEINMANN F. — Ueber die chemische natur der Gruppensubstanz A. *Klin. wchenschr.* (1932, II), pp. 1592.
- BURNHAM L. — Transfusion from Group II (A) donor to group III (B) recipient, without fatal result. *Arch. Int. Med.* — 46 : 502-505 (sept. 1930).

- BRYANS C. S. — Value of dessiccation and identification of blood typing serums. *Proc. Sos. Exper. Biol. and Med.* — 29 : 875-877 (avril 1932).
- COCA A. F. — A slide method of titrating bloodgrouping sera. *J. Lab. et Clin. Med.* — 16 : 405-407 (janv. 1931).
- COCA A. F. — Note concerning differences between clumping of pseudoagglutination and that of isoagglutination. *J. of Immunol.* — 20 : 263 bis-267 (avril 1931). (Comment. of Kennedy's article).
- DEBENEDETTI E. — La grande auto-agglutination des hématies, auto-agglutination familiale ; nature intime du processus d'auto-agglutination. *Presse Médicale*, Paris. — 37 : 1688 (déc. 1929).
- DEBRÉ et HAMBURGER. — L'isoagglutination et les groupes sanguins au cours de la première enfance. *Rev. Franç. de Pédiâtrie*. — 4 : 127 (avril 1928).
- DEROM E. et F. — Les épreuves de la compatibilité sanguine dans la transfusion du sang. *Journ. de Chirurgie*. — 35 : 500-503 (avril 1930).
- EISLER M. et KOVACS N. — Ueber die Verwendung von getrocknetern Menschenserum (Trocken-Hämotest) zur Blutgruppenbestimmung. *Munch. Med. Wchnschr.* — 77 : 709-710 (25 avril 1930).
- DYCHNO M. A. et DERTSCHINSKY G. D. — Ueber den Zeitpunkt des Erscheinens der Isohämagglutinierenden Eigenschaften des Menschlichen Blutes. *Arch. f. Gynäk.* — 142 : 741-749 (1930).
- FARJOT (A.). — Les groupes sanguins ; leur importance dans la transfusion du sang. *Journ. des*

Sciences Médic. de Lille. — N° 19 (7 mai 1933).

FORSMAJN J. — Zur Kontrolle der isohämmagglutinierenden Sera. *Klin. Wchnsch.* — 10 : 24-25 (3 janv. 1931).

FRIEDENREICH V. — Sur les sous-groupes du groupe sérologique A. De l'interprétation sérologique des récepteurs A₁ et A₂. *Compt. rend. Soc. de Biol.* — 106 : 574-577 (27 févr. 1931).

FRIEDENREICH V. — Sur les sous-groupes du groupe sérologique A. Y a-t-il des transitions entre les sous-groupes A₁ et A₂ ? *Compt. rend. Soc. de Biol.* — 106 : 578-580 (27 févr. 1931).

FRIEDENREICH V. — Sur les sous-groupes du groupe sérologique A. Nature de l'agglutinine « irrégulière » α_1 . *Comp. rend. Soc. de Biol.* — 106 : 770-773 (13 mars 1931).

FRIEDENREICH V. — Ueber die serologie der Untergruppen A₁ und A₂. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.* — 71 : 283-313 (1931).

FRIEDENREICH V. et WAALER G. — Sur les sous-groupes du groupe sérologique A. Y a-t-il une relation entre la sensibilité du récepteur de globules et l'apparition de l'agglutinine α_1 « irrégulière » ? *Compt. rend. soc. de Biol.* — 106 : 773-776 (13 mars 1931).

FRIEDENREICH V. et WORSAAE E. — De l'existence de sous-groupes à l'intérieur du groupe sanguin II (A) chez l'homme. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* — 102 : 884-888 (13 déc. 1929).

FRIEDENREICH V. et ZACHO A. — Die Differential diagnose Zwischen der « Unter » gruppen A₁ und A₂ (Beleuchtet durch systematische Untersuchungen von 103 A-Familien). *Ztschr. f. Rassenphysiol.* — 4 : 164-191 (1931).

- GEDDA L. — Il valore clinico dell'isoagglutinazione. *Minerva Medica*, Torino. — 1 : p. 453 (24 mars 1933).
- GEDDA L. et PECORELLA G. — Ricerche sulle proprietà dell'isoantigene. *Giorn. Batter.* — 5 : 1633-1643 (1930).
- GLOSMANN O. S. — Statistics on isohemagglutination. *Vestník Mikr. Epidemiol.* — 9 : 517-518 (1930).
- GLOSSMANN O. S., DYMSCHITZ R. A. et NIKIFOROVA N. V. — Isoagglutinin groups. *Med. Biol. J.* — N° 1-5 : 86-91 (1929).
- GROVE E. F. et CRUM M. J. — An instance of transfusion of incompatible blood, without reaction ; source of error due to contamination of grouping sera with mustard bacillus. *J. Lab. et clin. Med.* — 16 : 259-261 (décemb. 1930).
- HALLAUER C. — Zur Frage der Isolierung gruppenspezifischer Antigene menschlicher Erythrocyten. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 76 : 119-126 (1932).
- HALLION L. — Sur la notion des groupes sanguins. Ses applications pratiques et son intérêt biologique. *Rev. prat. de Biol. appliquée à la Clin. et à la therap.* — N° 7 : 193 (juillet 1933).
- HANNS A. — A propos de l'isoagglutination. *Soc. de Méd. du Bas-Rhin* (28 févr. 1931); in *Strasbourg Médical.* — 7 : (5 mars 1931).
- HARA K. — Zur methodik der Blutgruppenstimmung. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.* — 67 : 174-186 (1930).
- HERR (M^{lle}). — Les névropathies graves consécutives à la transfusion sanguine. — *Thèse*, Paris (1933).

- HERTWIG P. — Kritisches zur Faktorenäustauschhypothese der Blutgruppengene. *Klin. Wchnschr.* — 30 : 1395-1396 (26 juill. 1930).
- HIRSZFELD. — Les groupes sanguins. *Congrès intern. de Microbiol.* Paris (20 juillet 1930).
- HOCHE O. — Ueber das gegenseitige Verhalten der Blutgene A und B im Blut der Gruppe A B (Ein Beitrag zur Vermeidung von Fehlbestimmungen. *Wien. Klin. Wchnschr.* — 45 : 1088-1089 (sept. 1932).
- HOEDEN J. VAN DER et VERBEEK A. G. M. — Ueber autoagglutininierung im menschlichen Blut. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.* — 75 : 4767-4780 (19 sept. 1931).
- HOLZER F. J. — Ein einfaches Verfahren zur Gruppenbestimmung an Vertrocknetern Blut durch Agglutininbindung. *Deutsch. Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med.* — 16 : 445-458 (1931).
- HOLZER F. J. — Ueber eine wenig beachtete Hemmungserscheinung bei der Isohämagglutination. *Klin. Wchnschr.* — 1 : 243-245 (1932).
- IMAZ J. L. — Nuevo metodo para demostrar la incompatibilidad entre sangre para su transfusion. *Cron. Med. Mex.* — 29 : 11-16 (janvier 1930).
- KENNEDY J. A. — Isohemagglutination : work of Jan Jansky, with critical analysis. *J. of Immunol.* — 20 : 239-245 (mars 1931).
- KETTEL K. — Recherches sur les agglutinines à froid dans les sérums humains. *Compt. rend. Soc. de Biol.* — 100 : 371-373 (8 févr. 1929).
- KETTEL K. et THOMSEN O. — Quantitative untersuchungen über die menschlichen Isoagglutinine Anti. A und Anti. B. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Therap.* — 65 : 245-253 (1930).

- KLOPSTOCK A. — Zur Kenntnis der Sogenannten Untergruppen von A. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. Exper. therap.* — 74 : 211-228 (1932).
- KOCH F. — Ueber die Fähigkeit des Pferdeserums menschliche Erythrocyten zu agglutinieren. *Klin. Wchnschr.* — 11 : 1015-1016 (11 juin 1932).
- LANDSTEINER K. — Individual differences in human blood. *Science.* — 73 : 403-409 (17 avril 1931).
- LANDSTEINER K. et LEVINE P. — Note on individual differences in human blood. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* — 28 : 309-310 (1930).
— The differentiation of a Type of human blood by means of normal animal serum. *J. of Immunol.* — 20 : 179-185 (févr. 1931).
- LATTES L. — Erfahrungen mit Trockenseris (Globulinpulver) für Blutgruppenbestimmung. *Beitr. Gerichtl. Med.* — 9 : 25-29 (1929).
— L'individualité du sang en biologie, en clinique et en médecine légale. Masson et Cie, Paris (1929).
— Azione di alcuni antisettici sul titolo di isoagglutinazione (con osservazioni sulle variazioni spontanee della sensibilità globulare). *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* — 6 : 592-594 (1931).
— Les groupes sanguins en médecine légale. Comptes rendus du XXIX^e Congrès de Médecine légale (Lille, 1934). *Annales de Médecine légale*, N° 4 (avril 1934).
- LAUER A. — Thomsens « neue blutgruppen ». *Klin. Wchnschr.* — 9 : 398-399 (1^{er} mars 1930).
- LAUTER R. — Beitrag zur Frage der Blutgruppenänderung. *Mediz. Klin.* — 52, 1927-1928 (27 décembre 1929).

- LEHMANN-FACIUS H. — Zur methodik der Serologischen differenzierung der Untergruppen A₁ und A₂. *Deutsch. Ztschr. f. d. ges. gerichtl. Med.* — 19 : 38-53 (1932).
- Qualitative Verschiedenheit der beiden Typen der Blutgruppe A. *Klin. Wchnschr.* — 29 : 1222-1224 (juillet 1932).
- MANZINI G. — La vitesse de sédimentation du sang, étudiée au néphélomètre. Importance de l'hémo-agglutination et de la formation des amas de globules rouges dans la vitesse de sédimentation des hématies. *Arch. de Physique Biol.* — 9 : 97-109 (août 1931).
- MICHON P. — Sur le vieillissement des sérums agglutinants. *Compt. rend. Soc. de Biol.* — 149 : 869-870 (23 mars 1930).
- Les groupes sanguins, la transfusion sanguine. — 1 vol. Paris, Masson (1930).
- MINO P. et GEDDA L. — Sul Potere isoagglutinante del siero umano conservato. *Riforma. Medic.* — 45 : 1511-1513 (9 novembre 1929).
- MORET F. — Les groupes sanguins. *Gazette des Hôpitaux*, p. 389 (15 mars 1930).
- MOUREAU E. — Les groupes sanguins et leurs applications. — I : *Liège Médical*, N° 18 (19 févr. 1933). II : *Liège Médical*, N° 4 (26 févr. 1933).
- MÜNTER H. et NITSCHKE D. — Ist eine Blutgruppenänderung unter therapeutischen Eingriffen möglich? *Mediz. Klin.* — 41 : 1508-1510 (10 octobre 1930).
- NIEG C. — Studies on agglutinogens of human bloods. *J. of Immunol.* — 19 : 1-11 (1930).
- NOWAK W. — Beiträge zur Frage der Konstanz der Blutgruppen. *Klin. Wchnschr.* — 25 : 1075-1077 (18 juin 1932).

- OLIVI G. — Varianti di tecnica nella determinazioni qualitative gruppo-specifiche del sangue. *Gior. di Batteriol. e Immunol.* — 7 : 683-690 (nov. 1931).
- OTTENSOOSER F. — Ueber die Reinigung der Gruppensubstanz A menschlicher Blutkörperchen. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 77 : 140-166 (1932).
- OTTENSOOSER F. et ZURUKOGLU S. — Ueber eine gruppenspezifische Reagensglasreaction der Erythrocyten-Stromata. *Klin. Wchnschr.* — II : 719-721 (1932).
- PALMIERI V. M. — La resistenza della proprieta gruppospecifiche alla putrifazione. *Arch. di Antrop. crimin.* — 50 : 1164-1168 (1930).
- PARR L. W. — Studies on isohemagglutination. *J. of Immunol.* — 16 : 99-107 (févr. 1929).
— On isohemagglutination, hemolytic index and hetero hemagglutination. *J. Infect. Dis. Chicago.* — 46 : 173-85 (mars 1930).
- PECORELLA G. et ANGELERI C. — Su di un metodo rapido di titolazione dei sieri iso agglutinant. *Riforma Medica.* — 47 : 8-10 (5 janv. 1930).
- PONZI E. — Contributo agli studi sui gruppi sanguigni. *Ateneo parm.* — 2 : 584-602 (1930).
- QUERANGAL DES ESSARTS. — Choix des donneurs pour la transfusion du sang par la méthode des groupes sanguins dans un hôpital de la marine. *Arch. Méd. et Pharm. Nav.* — 70 : 205 (avr.-juin 1930).
- RECHE O. — Theoretisches zur Physiologie der Agglutinogene und Agglutinine. *Ztschr. f. Rassenphysiol.* — 4 : 1-5 (1931).
- RENAULT P. — Cinq cas de changements de groupe. *Soc. Franç. d'Hématol.* (4 mai 1932) ; in *Le Sang*, N° 6 (1932).

- RYTI E. — Ueber die Isoagglutinationstechnik. *Acta. Soc. Med. Fenn. Duodecim.* — 12 H 2, N° 7, 1-17 (1930).
- ROSENTHAL G. — Précision sur un cas de variation de groupe sanguin. *Soc. Franç. d'Hématol.* (6 juill. 1932) ; in *Le Sang*, N° 8, pp. 891-892 (1932).
- ROSENTHAL L. — The staining of blood grouping sera for preservation and identification. *J. Lab. et Clin. Med.* — 16 : 1123-1124 (août 1931).
- RUBINSTEIN P. L. — Die Gruppencytotropine. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 65 : 431-439 (1930).
- SAMPIETRO G. — Groupes sanguins. *Ann. d'Igiene.* — 6 : 438 (1930).
- SCHIFF F. — Ueber die grupenspezifischen Substanzen des Menschlichen Körpers. Iena : G. Fischer (1931).
- Ueber eine wenig beachtete Hemmungerscheinung bei der Isohämagglutination. *Klin. Wchnschr.* — 12 : 509-510 (mars 1932).
- Ueber einen eigenartigen serologischen Faktor des Menschen. *Acta Soc. Med. fenn. duod.* A 15, N° 8, 1-18 (1932).
- Zur Methodik der serologischen differenzierung der Untergruppen A₁ und A₂. — Bemerkung zu der arbeit von H. Lehmann-Facius in Bd 19 H. 1. S. 38 ds *Zeitschr. Deutsch Ztschr. f. d. ges. gerichtl Med.* — 19 : 454-455 (1932).
- Die Technik der Blutgruppenuntersuchungen für Kliniker und Gerichtsärzte. — Nebst Berücksichtigung ihrer anwendung in der anthropologie und der Vererbungs und Konstitutionsforschung. — 3 verm. Aufl. Berlin, J. Springer (1932).

- Blutgruppenlehre und Bluttransfusion. I.
Die Allgemeinen Grundlagen der Blutgruppenlehre *Deutsch. Med. Wchnschr.* — 6 : 199-201 (10 févr. 1933).
- SCHIFF F. et AKUNE M. — Blutgruppen und Physiologie. *Münch. Med. Wchnschr.* — 78 : 657-660 (17 avr. 1931).
- SCHIFF F. et WEILER G. — Fermente und Blut gruppen.
I. : *Biochem. Z.* 235 : 454-465 (1931).
II. : *Biochem. Z.* 239 : 489-492 (1931).
- SCHÖTT E. D. — Some reflexions on blood group determination as an aid in blood transfusion. *Acta Medec. Scand.* — 76 : 73-87 (1931).
— Détermination des groupes sanguins sur des échantillons de sang ictérique, hémolytique, ou ancien. *Acta Medica Scand. Suppl. Bd.* — 50 : 389-394 (1932).
- SCHRADER G. — Untersuchungen zur Frage der Blutgruppenänderung. *Ztschr. f. Rassenphysiol.* — 3 : 108-116 (1^{er} avril 1931).
- SCHRÖDER V. — Die Physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gruppenspezifischen agglutinine. Zugleich ein Beitrag zur Theorie des Mechanismus der Isohämagglutination. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 64 : 455-473 (1929).
— Die Physikalisch-chemischen Eigenschaften der Isohämagglutinine. *Ztschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. therap.* — 75 : 77-99 (1932).
- SERVANTIE L. et SOULAGE J. — Une technique clinique de détermination des groupes sanguins. *Jour. de Méd. de Bordeaux.* — 107 : 926-929 (10 déc. 1930).

- SIMONIN. — Combinaison pratique pour l'identification des groupes sanguins en vue de la transfusion. *Press. Méd.* — 50 : 818 (22 juin 1929).
- TERRY M. C. — Grouping and selection of donors for transfusion U. S. Vet. Bur. M. Bull. — 6 : 240-250 (nov. 1930).
- THOMSEN O. — Vollständige Bestimmung der Blutgruppen bei kleinen Mengen Blut. *Klin. Wchnschr.* — 8 : 2286-2287 (3 déc. 1929).
- Der Unterschied in dem Verhalten der beiden menschlichen A-Blutgruppen (A und A') gegenüber Anti A- Lysin (in O- und B-Sera). *Münch. Med. Wchnschr.* — 77 : 1190-1191 (1930).
- Ueber Scheinbaresfehlen des A-Receptors in der Gruppe A B. *Kin. Wchnschr.* — 9 : 1078 (7 juin 1930).
- Ueber die A₁ und A₂-Receptoren in der sogenannten A-Gruppe. *Acta Soc. Med. fenn. duod.* A 15, N° 9, 1-17 (1932).
- THOMSEN O. et FRIEDENREICH V. — Méthode élémentaire pour la détermination des groupes sérologiques A et A' (groupes AA₁ et AA₂ de Landsteiner) chez l'homme. *Comp. rend. de la Soc. de Biol.* — 103 : 1301-1304 (1^{er} mai 1930).
- THOMSEN O., FRIEDENREICH V. et WORSAAE E. — Ueber das Verhältnis zwischen A- und B - receptor in der A B-Gruppe. *Ztschr. f. Rassenphysiol.* — 3 : 20-26 (1930).
- Die wahrscheinliche Existenz eine neuen, mit den drei bekannten Blutgruppen-Genen (O, A, B) allemorphen, A' benannten Gens mit den darans folgenden zwei neuen Blutgruppen A' und A'B. *Klin. Wchnschr.* — 2 : 67-69 (11 janv. 1930).

- Ueber die Möglichkeit der Existenz zweier neuer Blutgruppen ; auch ein Beitrag zur Beleuchtung Sogenannter Untergruppen. — *Acta Pathologica e. Microbiologica Scandinavica*. — 7 : 157-190 (1930).
- THOMSEN O. et THISTED. — Recherches sur l'isohémolyse du sérum sanguin. *Compt. rend. Soc. de Biol.* — 99 : 1603 (23 nov. 1928).
- TIBER A. M. — Blood-grouping and blood-transfusion. *Ann. Surg.* — 91 : 481-488 (avril 1930).
- TRAUM E. — Fehlerquellen bei der Blutgruppenbestimmung. *Deutsch. Ztschr. f. Chir.* — 234 : 849-854 (1932).
- TZANCK A. — Les groupes sanguins et les accidents de la transfusion. *Soc. Franç. d'Hématol.* (6 juill. 1932) ; in *Le Sang*, N° 8, pp. 931-936 (1932).
- La transfusion sanguine aux Armées. *Bull. de l'Union Fédér. des Méd. de Réserve* (décembre 1932).
- Organisation de la transfusion sanguine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* — 57 : 341 (10 mars 1933).
- Problèmes théoriques et pratiques de la transfusion sanguine. Paris, Masson et Cie (1933).
- TZANCK A., MOLINE R. et PARIS A. — Les épreuves directes de comptabilité sanguine (leur infidélité). *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 28 (novembre 1933).
- Sur les prétendus changements de groupe sanguin. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 28 (novembre 1933).
- Les néphropathies au cours de la transfusion sanguine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 28 (novembre 1933).

- Détermination des comptabilités sanguines (valeur comparée de diverses épreuves). *Soc. Fr. d'Hématol.* (5 févr. 1934) ; in *Le Sang*, N° 3, pp. 334-337 (1934).
- VAUR R. — La détermination des groupes sanguins et son insuffisance possible. Précautions complémentaires avant la transfusion. *Soc. d. Sc. Méd. de Gannat* (7 févr. 1932).
- VREGILLE P. de. — Iso-agglutination et groupes sanguins. *Ann. de la Faculté Franç. de Méd. et de Pharm. de Beyrouth.* — I : 213-241 (juill. 1932).
- WEIL P. E. et LAMY. — Remarques sur les incompatibilités sanguines. *Soc. Fr. Hématol.* ; in *Le Sang*. — 6 : 810 (1932).
- WEINBERG W. — Zu der Frage der Blutgruppenstatistik. *Klin. Wchnschr.* — 51 : 2400 (20 déc. 1930).
- WELLISCH S. — Ueber die ausgleichung der Blutgruppen und Genzahlen. *Ztschr. f. Rassenphysiol.* — 5 : 177-179 (1932).
- WOLFF-EISNER. — Ueber blutgruppen und Blutsenkung. *Wien. Med. Wchn.* — 3 : 78-82 (10 janv. 1932).
- WOLFHEIL W. et VOSWINCKEL H. — Beiträge zur Blutgruppensforschung. Ueber die Unterscheidung der 4 Blutgruppensphänotypen durch aktive Erythrocyten Anaphylaxie. *Klin. Wchnschr.* — II : 495-497 (14 mars 1931).

ERRATUM

Planche VI, fig. 16.

Dans la légende, au lieu de (en haut) :

« examen sur globules frais, seule l'agglutination
est nette »,

Lire (en haut) :

« examen sur globules frais, seule l'agglutination
au S. O est nette ».

Aspect typique des 4 groupes sanguins

FIG. 1. —
Groupe AB (o)

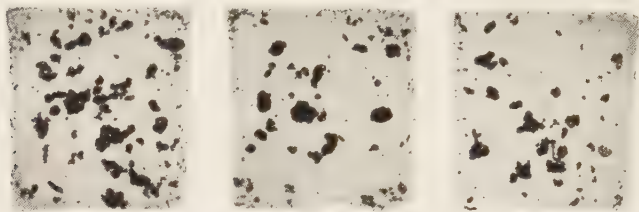


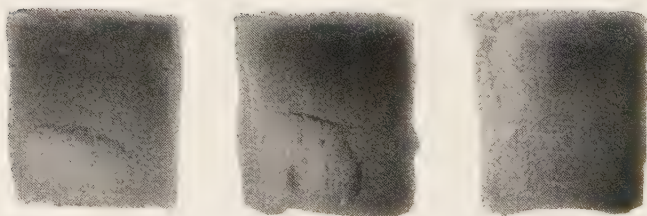
FIG. 2. —
Groupe A(β)



FIG. 3. —
Groupe B(α)



FIG. 4. —
Groupe O(α β)



Iso-Agglutination

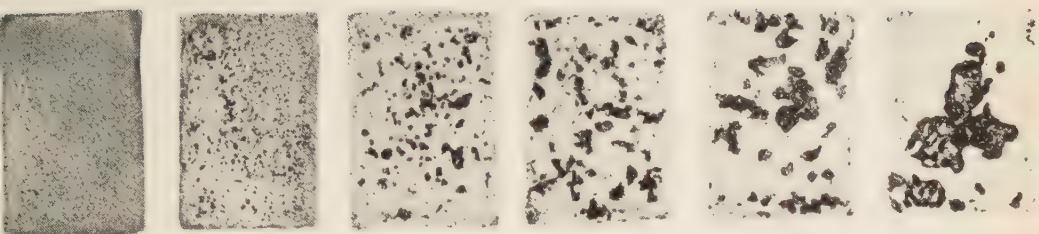


FIG. 5. — Différents aspects microscopiques de l'Iso-Agglutination.
De gauche à droite : réactions faibles, moyennes, intenses.

Pseudo-Agglutination

FIG. 6. — Sédimentation
globulaire légère apparue
pendant la dessiccation.

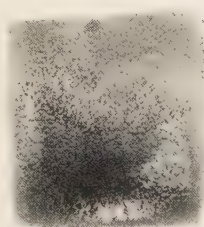


FIG. 7. — Sédimentation
globulaire accentuée avec
aspect sableux de la prépa-
ration.

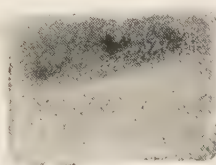
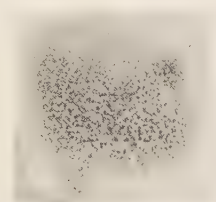


FIG. 8. — Pan-agglutination,
l'aspect réalisé est très voi-
sin de l'iso-agglutination.



Aspect microscopique de l'Iso-Agglutination



FIG. 9. — Iso-Agglutination légère.
(sérum dilué à 1/10. Suspension d'hématies 1/25.)
On distingue les petits amas d'agglutination qui entourent de nombreux globules libres.

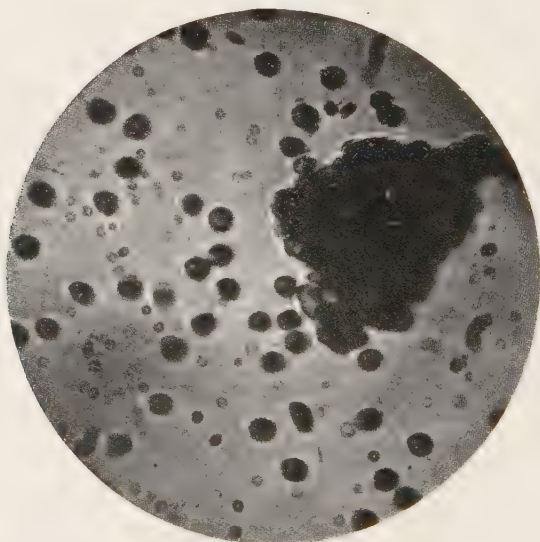


FIG. 10. — Iso-Agglutination intense.
(sérum dilué à 1/10. Suspension d'hématies à 1/25.)
Les amas d'agglutination sont volumineux. Les globules libres sont rares.

Aspect microscopique de la Pseudo-Agglutination

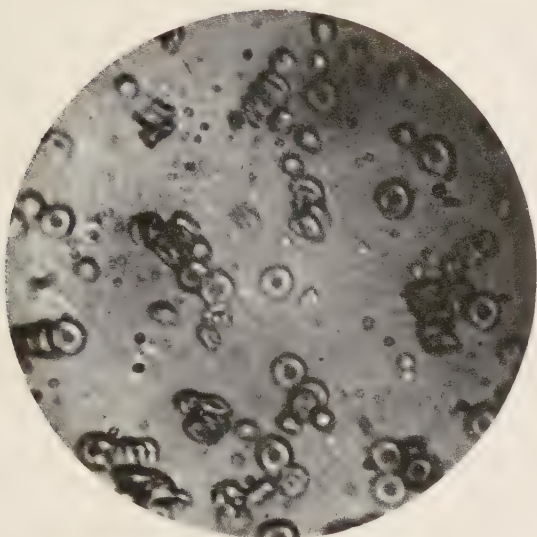


FIG. 11. — Pseudo-Agglutination atténuée par dilution du sérum à 1 5. On remarque les nombreux globules libres et la tendance à l'empilement en rouleaux de faible importance.

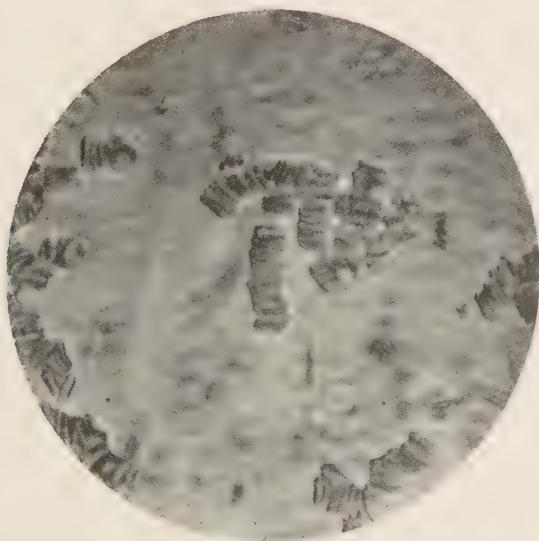


FIG. 12. — Pseudo-Agglutination accentuée. Il n'y a presque pas de globules libres. Les rouleaux d'empilement sont longs et accolés.

Aspects microscopiques de l'Iso-Agglutination et de la Pan-Agglutination

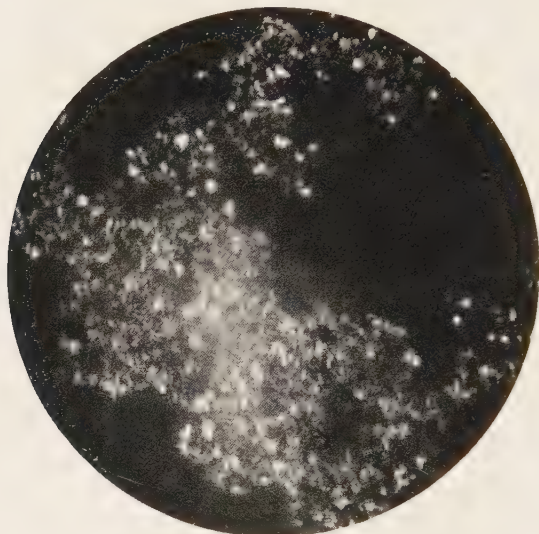


FIG. 13. — Volumineux amas d'Iso-Agglutination. (Photographie prise avec éclairage oblique diffusé, destinée à montrer la structure de l'amas d'agglutination.)

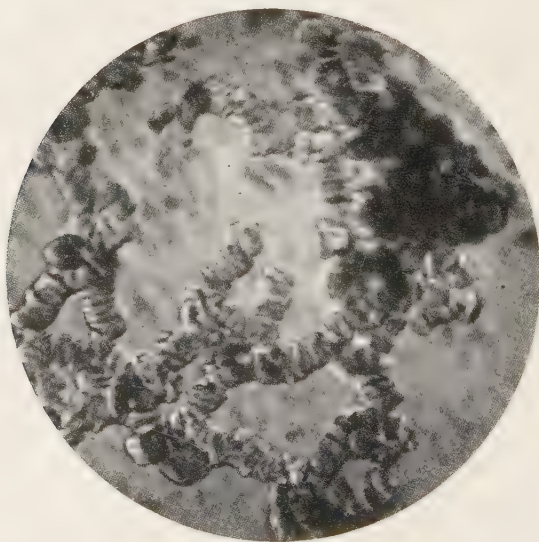


FIG. 14. — Pan-Agglutination. On remarque de volumineux rouleaux d'empilement confluents et conglomérés en véritables amas.

Epreuves de contrôle de la réaction d'Iso-Agglutination

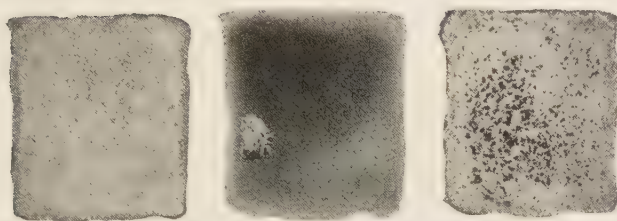


FIG. 15. — Utilité du contrôle au S. O
L'agglutination au S. A aurait pu passer inaperçue et faire croire à un groupe O

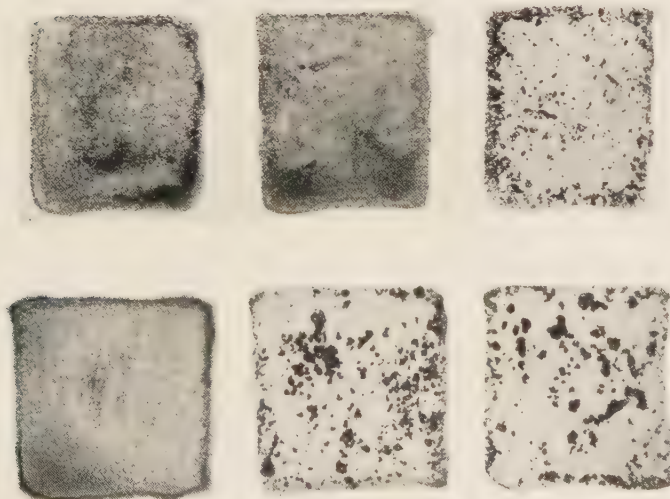


FIG. 16. — Utilité du contrôle au S. O
Intérêt du contrôle sur globules vieillis.

En haut : Examen sur globules frais. Seule l'agglutination est nette.

En bas : Examen sur globules datant de 24 h. L'agglutination est nettement visible.

Groupes Incomplets – Changement de Groupes



FIG. 17. – Groupe AB On remarque l'agglutination très faible au S. B

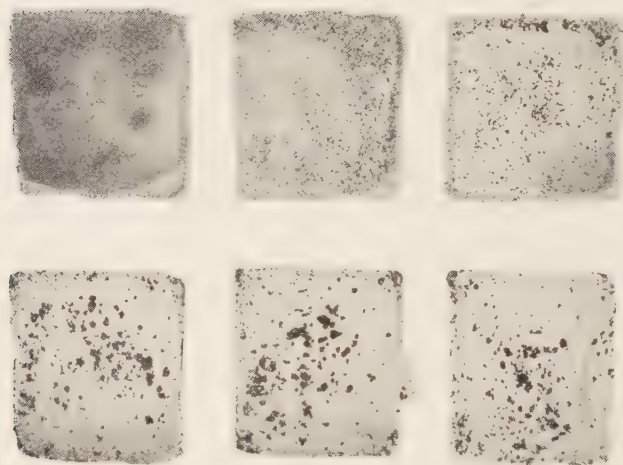


FIG. 18. – *En haut* : Détermination faite avec des sérums du commerce mal sélectionnés. On croit à un groupe A

En bas : Détermination faite avec des sérums-étalons éprouvés; il s'agit d'un groupe AB (les sérums datent de plus de 3 mois).

Epreuve de Nürnberger

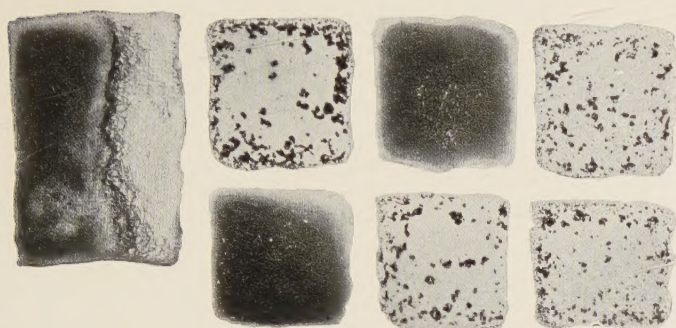


FIG. 19. — Sang B + sang A + citrate de Na
Le mélange ne donne lieu à aucune agglutination visible.

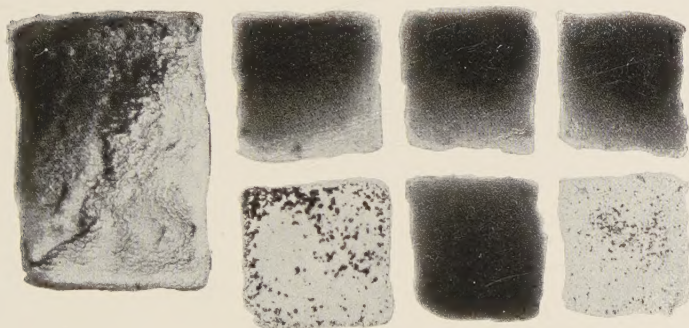


FIG. 20. — Sang O + sang B + citrate de Na
Le mélange ne donne lieu à aucune agglutination visible.

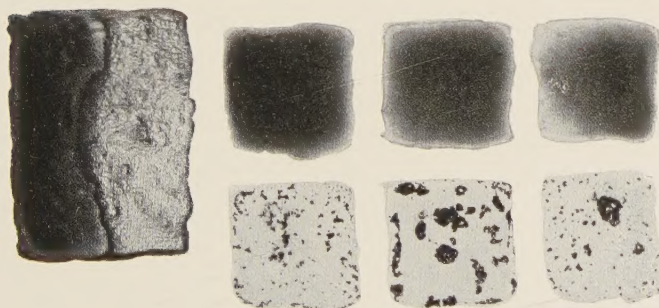


FIG. 21. — Sang O + sang A B + citrate de Na
Le mélange ne donne lieu à aucune agglutination visible.



